

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**АХМАТХАНОВ  
Хусейн Умарович**

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

**3.1.6 – онкология, лучевая терапия**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Леонов Михаил Генрихович**

**Санкт-Петербург – 2021**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
Глава 3. ОЦЕНКА ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И СОСТОЯНИЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	74
3.1. Онкоэпидемиологическая оценка канцерогенной ситуации рака шейки матки на территории Чеченской Республики (2007–2016 гг.).....	74
3.2. Состояние диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за десять лет (2007–2016 гг.).....	82
Глава 4. РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ КАРТЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	92
Глава 5. РОЛЬ САМОЗАБОРА ВЛАГАЛИЩНОГО СОДЕРЖИМОГО В ПОВЫШЕНИИ ОХВАТА ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СКРИНИНГОМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	108
5.1. Природно-демографическая характеристика территории Чеченской Республики.....	108
5.2. Демографическая ситуация в Чеченской Республике.....	113
5.3. Совершенствование скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике.....	115
Глава 6. РАЗРАБОТКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОЗДАНИЮ КОМПЛЕКСНОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	134

6.1. Комплексный подход к оптимизации скрининга рака шейки матки в современных условиях практического здравоохранения Чеченской Республики.....	134
6.2. Методологические рекомендации по формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	156
ВЫВОДЫ.....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	172
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на то что рак шейки матки является визуальной локализацией, он продолжает занимать второе место среди злокачественных новообразований женских половых органов, а в структуре онкологической заболеваемости женского населения России в 2016 г. находится на 5-м месте (5,3%) [66].

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 [59; 66; 96; 101; 108].

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.

При этом многолетними 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 [25; 52; 101; 134; 136; 143]. Из тех же источников мы видим, что показатель активной

диагностики злокачественных новообразований напрямую зависит не только от степени охвата женского населения профилактическими осмотрами, но и от состояния цитологической диагностики. Как отмечал Я.В. Бохман (1989), причиной поздней диагностики является и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети, связанная с высокой частотой ошибок, допускаемых при интерпретации результатов цитологических исследований, а также тем, что 7–20% опухолей локализируются в цервикальном канале, ускользая от цитологического скрининга.

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 медицинской помощи. Особое значение в реализации скрининговых программ имеет менталитет женщин определенных регионов и стран [83]. 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 [8; 160].

Все вышеозначенное определяет значительные колебания уровня заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований шейки матки не только в различных странах, но и в их отдельных регионах, отличающихся влиянием определенных факторов: природные и социально-экономические условия, особенности национальных традиций, оказание акушерско-гинекологической помощи женскому населению, менталитет, образовательный уровень населения, его возрастная структура, различия учета онкологических больных [40; 42].

Как известно, основным этиологическим фактором в развитии неоплазии шейки матки является ВПЧ, который имеет большое значение в установлении окончательного диагноза и его интерпретации при неоднозначных результатах цитологического исследования. Учитывая вышеописанные причины недостаточного охвата профилактическими осмотрами женского населения, актуальной следует считать разработку методологии создания программы скрининга злокачественных новообразований с использованием метода самостоятельного забора биологического материала (влагалищного отделяемого) женщиной для ВПЧ-тестирования наряду с цитологическим исследованием [20]. 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. Аполдихиной, 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.

В настоящее время борьба против рака шейки матки складывается из профилактики, выявления, диагностики, лечения, последующего диспансерного наблюдения и восстановления трудоспособности онкологических больных. Все эти мероприятия взаимосвязаны и преемственны.

Как утверждают О.Г. Sukonko и S.A. Krasny (2016), основными фундаментальными проблемами в борьбе со злокачественными новообразованиями являются отсутствие эффективных стратегий по борьбе с факторами риска или воздействия на предопухолевые поражения и недостаток оптимальных методов ранней диагностики клинически значимых локализованных опухолей. По мнению Д.Г. Заридзе (2016), снизить

смертность от злокачественных новообразований можно путем реализации научно-обоснованной комплексной программы, предусматривающей как первичную профилактику и скрининг, так и лечение. Учитывая вышесказанное, мы можем четко представить себе наше место и задачи во всеобъемлющей проблеме – противораковой борьбе.

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 города, села, 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 Чеченской 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.

И так, 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.

В исследовании использованы математико-статистический, медико-географический, эпидемиологический, социологический, молекулярно-биологический, цитологические, гистологический, клинические и инструментальные методы исследования.

#### **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 возникновения 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. В рамках данной методологии использованы математико-статистический, медико-географический, эпидемиологический, социологический, молекулярно-биологический, цитологические, гистологический, клинические и инструментальные методы исследования.

#### **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, снижения запущенности, смертности и улучшения 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 респондентов (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 влагалищного содержимого 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.). Разработанная 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, социологический опрос респонденток, 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), 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), итоговой республиканской противораковой комиссии Министерства здравоохранения Чеченской Республики (г. Грозный, 19 июня 2019), республиканском обществе акушеров-гинекологов Министерства здравоохранения Чеченской Республики (г. Грозный, 2 сентября 2019), научных конференциях «Актуальные вопросы онкогинекологии (опыт ведущих онкологических учреждений ЮФО и СКФО)» (г. Краснодар, 16 сентября 2020), «Современные вопросы диагностики и лечения гинекологических заболеваний» (г. Грозный, 10 ноября 2020), XXVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу» (Москва, 12–14 мая 2021), научно-практической конференции «Избранные вопросы онкологии» (г. Краснодар, 28 мая 2021).

#### **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 11 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, изложения 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.

## Глава 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно данным всемирной базы канцер-регистра GLOBOCAN в 2012 г., рак шейки матки занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, уступая злокачественным новообразованиям молочной железы, колоректальному раку, раку легких. В этом же году в мире раком шейки матки заболели 527 694 женщины и умерли от него 265 672. Более 1,5 млн больных раком шейки матки после проведенного лечения состоят на учете пять и более лет [1; 163; 273; 331]. В соответствии с прогнозом всемирной статистической службы GLOBOCAN к 2050 г. заболеваемость раком шейки матки должна увеличиться на 50% и достигнет более 1 млн случаев, что обусловлено увеличением численности населения и продолжительности жизни. Особенно рост заболеваемости прогнозируется в развивающихся странах, где отсутствуют скрининговые программы [85; 332; 333].

По данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой (2018), в Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано 16 423 новых случая рака шейки матки. В структуре заболеваемости женского населения злокачественные новообразования шейки матки занимают пятое место (5,3%) и третье место (10%) среди злокачественных опухолей репродуктивной системы. «Грубый» показатель заболеваемости в 2016 г. составил 21,87, стандартизованный – 15,45 на 100 тыс. женского населения. Увеличение уровня «грубого» показателя за десять лет составило 24,7% (средний прирост в год 2,5%), а стандартизованного – 23,8% (2,4%). В странах бывшего СССР и РФ прирост абсолютного числа заболевших за период 1991–2001 гг. колебался от 9% (Беларусь) до 44–92% (РФ, Казахстан, Киргизия) [1; 190].

В 2016 г. высокий уровень заболеваемости раком шейки матки был зарегистрирован в Дальневосточном Федеральном округе (21,36), среди



регионов Российской Федерации – в Забайкальском крае (44,75), в республиках Тыва (43,88) и Бурятия (30,03), в Ивановской области (23,86); низкий уровень заболеваемости – в Ненецком автономном округе (8,01), в республиках Кабардино-Балкария (8,23) и Ингушетия (8,34), в Москве (9,12), в Еврейском автономном округе (9,75).

По данным интерактивного международного проекта Globocan (2012), в странах Африки наблюдается высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки: Малавия (75,9), Коморские острова (61,3), Замбия (58,0), Зимбабве (56,4), Бурундия (49,3), Мадагаскар (44,6), Мали (44,2), Руанда (41,8), Кения (40,1); в Латинской Америке – Боливия (47,7). Низкие показатели зарегистрированы в мусульманских странах, что связано с особенностями половой гигиены и полового воспитания – Египет и Ирак (2,3), Иордания (2,4), Саудовская Аравия (2,6), Йемен (3,6), Израиль (4,6), а так же в странах Европы: Швейцария (3,6), Финляндия (4,3), Австрия (5,8), где хорошо организованы государственные программы цитологического скрининга.

Известно, что старение – самый частый фактор риска развития злокачественных новообразований. В последние два десятилетия в мире наблюдается увеличение средней продолжительности жизни и рост численности пожилых людей. При этом среди последних преобладают женщины. Так, в 2014 г. доля пожилых людей увеличилась на 12% (в 1994 г. увеличилась на 9%), а по прогнозам ВОЗ к 2050 г. прогнозируется увеличение лиц старше 65 лет почти в два раза. В Российской Федерации, как и во многих странах мира, к 2030 г. более 2% населения достигнет возраста 65+ лет [37; 288]. Заболеваемость злокачественными новообразованиями большинства локализаций растет пропорционально возрасту. Эту закономерность нарушают некоторые локализации, в том числе и рак шейки матки. Он поражает широкий демографический диапазон женщин, но в последние десятилетия имеет тенденцию к омоложению. Это связано с

определенными факторами риска его возникновения, и, прежде всего, с широкой распространенностью ВПЧ, передающегося половым путем; а также с ранним началом половой жизни, и частой сменой половых партнеров и др. [7; 37].

В 2016 г. заболеваемость раком шейки матки в Российской Федерации была наиболее высокой среди женщин репродуктивного возраста 25–44 года (25–29 лет – 19,17%, 30–34 – 23,76%, 35–39 – 22,48%, 40–44 года – 16,80%), а затем медленно снижалась. Средний возраст заболевших составил 52 года.

Важным показателем, определяющим прогноз злокачественного новообразования, является стадия заболевания. Так, вероятность летального исхода у больных со IIВ стадией в три раза больше, чем при IV, в пять раз выше при III и в одиннадцать раз – при IV стадии [169; 311]. В 2016 г. в России I стадия заболевания была диагностирована у 35,0% больных раком шейки матки, II стадия – у 30,6%, III стадия – у 23,5%, IV стадия – у 9,3%, в 1,6% случаев стадия заболевания не была установлена. И так, ранняя диагностика (I–II стадии) составила 65,6%, а общая запущенность (III–IV стадии) – 32,8% [65].

В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрирован высокий уровень ранней диагностики рака шейки матки в Ненецком автономном округе (100%), Вологодской области (89,9%), Республике Марий Эл (88,3%), Еврейском автономном округе (84,6%) и др., низкий – в Республике Адыгея (32,7%), Севастополе (44,6%), Калининградской области (47,3%).

В 2016 г. рак шейки матки *in situ* диагностирован в 4 318 случаях. По данным статистической отчетности ни одного случая внутриэпителиальной карциномы не было выявлено в Ставропольском крае и Республике Кабардино-Балкария. Низкий уровень соотношения случаев *carcinoma in situ* на 100 инвазивных злокачественных опухолей шейки матки был в Камчатском крае (1,7), Курской (2,4), Саратовской (2,6) и Омской (3,1) областях, Республике Калмыкия (3,6), Ростовской области (3,8). В 26

регионах России он был менее десяти на 100 случаев рака шейки матки. Высокие значения этого показателя зарегистрированы в Воронежской области (119,2), Алтайском крае (106,2), Липецкой области (69,4), Республике Коми (66,7), Забайкальском крае (66,0), Иркутской области (65,4), Республике Чувашия (64,0), Брянской (62,8), Калужской (61,7), Тверской (61,5), Архангельской (60,6) областях.

Во многих странах соотношение рака шейки матки *in situ* к инвазивному раку составляет 2:3, а в России – 1:5. Низкий уровень диагностики преинвазивного рака объясняется недостаточной организацией профилактических и скрининговых мероприятий, допускаемыми ошибками при взятии клеточного материала для цитологического исследования, а также недоучетом новых случаев диагностики рака *in situ* [85].

Морфологическая верификация диагноза является основой достоверности диагностики в онкологической практике. В 2016 г. морфологическая диагностика рака шейки матки в Российской Федерации составил 98,4%. В 40 регионах России этот показатель – 100%. Высокий уровень отмечен в Уральском Федеральном округе (99,5%), низкий – в Республике Кабардино-Балкария (86,8%), Ленинградской (89,8%) и Кемеровской (94,5%) областях, Пермском крае (94,6%).

Важный показатель качества диагностики злокачественных опухолей шейки матки и онкологической настороженности врачей первичного медико-санитарного звена – это показатель активной диагностики. Он характеризует процент охвата женского населения профилактическими осмотрами и цитологическим скрининговым обследованием. Так, в 2016 г. в России диагностика рака шейки матки при профилактических осмотрах была 37,2% и колебалась от 100% в Ненецком автономном округе до 5,6% в Чеченской Республике. Высокий показатель активной диагностики зарегистрирован в Курской (79,7%), Воронежской (71,4%), Тверской (70,5%) областях и Республике Чувашия (70,4%), а наиболее низкий – в Калининградской

области (10,0%), Республике Кабардино-Балкария (8,0%), Еврейском автономном округе (7,7%), республиках Адыгея (7,4%) и Чечня (5,6%).

От рака шейки матки в Российской Федерации в 2016 г. умерло 6 592 человека. Это заболевание входит в десятку ведущих причин смерти женского населения от злокачественных новообразований и в ее структуре составило 4,8%. «Грубый» показатель смертности от этого заболевания был 8,38, а стандартизованный – 5,26 на 100 тыс. женского населения. За десять лет наблюдался рост уровня «грубого» и стандартизованного показателей на 3,7% и 2,9% соответственно. Наиболее высокая смертность зарегистрирована в возрастной группе 25–44 года (25–29 лет – 18,92%, 30–34 – 23,95%, 35–39 – 23,41%, 40–44 года – 18,85%), в которой наблюдались самые высокие показатели заболеваемости. Средний возраст умерших за период 1991–2016 гг. снизился с 64 лет до 58 лет и составил 57,7 года [65; 71].

Высокий уровень стандартизованного показателя смертности среди российских регионов зарегистрирован в Чукотском автономном округе (19,07), Республике Бурятия (11,39), Магаданской (9,92), Иркутской (9,24) областях, республиках Алтай (9,18) и Тыва (9,11), Забайкальском крае (8,85), Республике Хакасия (8,78) и Еврейском автономном округе (8,62), а наиболее низкий – в Республике Чувашия (2,44), Волгоградской области (2,7), республиках Чечня (3,26) и Мордовия (2,5), Липецкой области и Ханты-Мансийском автономном округе (3,6), Воронежской области и Москве (3,8). Случаев смертности от рака шейки матки не зарегистрировано в Ненецком автономном округе. Это обусловлено высоким уровнем ранней диагностики и активной выявляемости.

Формальное проведение диспансеризации населения, скрининговых программ является основной причиной поздней диагностики рака шейки матки. Изучение динамики показателей заболеваемости, диагностики, лечения и смертности онкологических больных позволяет разрабатывать и целенаправленно осуществлять комплексные территориальные программы

профилактики рака, направленные на снижение заболеваемости и смертности [13].

### **Скрининг и диагностика рака шейки матки**

**Цитологический скрининг.** Шейка матки является визуальной локализацией, это обеспечивает возможность ранней диагностики предраковой патологии и злокачественных новообразований и не требует использования высокотехнологичного оборудования и сложных методик диагностических исследований. Своевременное лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки позволит предотвратить возникновение злокачественных новообразований [25; 119; 136; 142; 178; 216]. Скрининговое обследование женского населения на популяционном уровне с цитологическим исследованием – наиболее информативный метод выявления предраковой патологии и ранней диагностики рака шейки матки [59; 108; 164; 198].

Впервые метод цитологической диагностики заболеваний, в том числе и злокачественных, предложен итальянским врачом А. Бадиссом в 1928 г. Методика полихромной окраски влагалищных мазков была разработана Г. Папаниколау в 1941 г., а в 1943 г. им было издано руководство «Диагностика рака шейки матки по влагалищному мазку», в нем он подробно описал основные принципы и методики цитологической диагностики. И только в 1948 г. Американским обществом онкологов тест был рекомендован для практического использования при проведении массовых профилактических обследований женского населения. В 1964 г. вышла в свет монография К. Види и Ю. Керски «Диагностика рака шейки матки» на основе использования кольпоскопии и цитологического метода. Результаты исследований Г. Папаниколау и других авторов легли в основу создания в мире программ скрининга злокачественных новообразований шейки матки [96; 101; 103].

Рак шейки матки является визуальной локализацией, которая отвечает основным требованиям популяционного скрининга, определенным ВОЗ (1968): заболевание, являющееся объектом изучения, должно быть важной проблемой здравоохранения; должно существовать достаточно эффективное лечение больных с выявленными при скрининге заболеваниями; должны иметься возможности для дальнейшего уточнения и верификации диагноза, а также лечения; заболевание должно иметь ясно распознаваемую преклиническую стадию; должен существовать удобный скрининговый тест или метод, регистрирующий эту фазу; метод обследования должен быть приемлем для популяции; течение заболевания, развитие от преклинической до клинической фазы должно быть хорошо изучено; должна существовать общепринятая стратегия в отношении лечения этого заболевания; затраты на больных, включая уточнение диагноза и лечение, должны быть экономически оправданы с учетом общих затрат национальной службы здравоохранения [108; 136; 151; 163; 185].

Таким образом, длительное прогрессирование заболевания (от 8 до 30 лет), несколько стадий развития предраковых заболеваний, доступность органа для диагностических манипуляций позволяют своевременно выявлять предраковые состояния и ранние стадии злокачественных новообразований шейки матки [7; 263; 295; 329]. Однако, несмотря на это, до настоящего времени наблюдается парадоксальное явление – рак шейки матки, будучи одной из немногих форм рака, удовлетворяющего всем критериям популяционного скрининга, продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных новообразований.

В настоящее время выделяют два вида скрининга – организованный и оппортунистический. Первый предусматривает финансирование и контроль качества государственной системой здравоохранения, приглашение населения и его оповещение с помощью использования электронных

ресурсов и осуществление его мониторинга. Оппортунистический проводится среди неорганизованного населения, самостоятельно обратившегося в медицинское учреждение за медицинской помощью. При этом выполняется частое цитологическое тестирование врачом акушером-гинекологом и характеризуется оно охватом женского населения старших возрастных групп и групп с низким социальным статусом [293]. Все это объясняет низкую эффективность оппортунистического скрининга в Германии, Бельгии, Люксембурге и высокий уровень смертности от рака шейки матки в Португалии и Испании [244].

В Российской Федерации существует активный скрининг рака шейки матки (как организованный) в рамках вторичной профилактики (массовые активные профосмотры женского населения), а также диагностики различных заболеваний шейки матки при самостоятельном обращении в данном году к акушеру-гинекологу по поводу различных состояний и заболеваний репродуктивной системы или в поликлинику к другим специалистам с соматической патологией без предварительного их информирования о скрининге. Активная форма – организованный скрининг – является более эффективной и позволяет экономичнее использовать имеющиеся финансовые и кадровые ресурсы здравоохранения и обеспечивает бóльший охват женского населения [8; 84; 163].

Впервые цитологический скрининг на уровне женской популяции начал проводиться в Канаде (Британская провинция Колумбия) в 1949 г., в 50-х годах – в Китае и Америке, с 60-х – в Финляндии, Японии, Швейцарии, Исландии, Польше, Англии, с 70-х – в Германии и Бразилии [101; 136; 137]. В 1966 г. в Белорусской ССР была создана передвижная цитологическая лаборатория для проведения профосмотров женского населения сельской местности. По инициативе академика А.И. Сереброва в 1964 г. в СССР начал использоваться цитологический скрининг в Ленинградской области при проведении массовых профилактических осмотров женщин, работниц

Октябрьской железной дороги. В результате проведения этого скрининга за 20 лет выявляемость инвазивного рака шейки матки уменьшилась на 74,3% (с 31,61% в 1965 г. до 8,13% в 1984 г.). С 1968 г. цитологический скрининг проводится в Латвийской ССР. В СССР выходит приказ Министерства здравоохранения № 1253 от 30.12.1976 г. «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований», создаются централизованные цитологические лаборатории. Цитологическое исследование является безопасным, простым в использовании, дешевым, малым по затрате времени исследованием. Все это объясняет широкое использование в мире цитологического исследования как основного и единственного метода скрининга рака шейки матки [59].

В ряде проведенных научных исследований показано, что более половины случаев диагностики инвазивного рака шейки матки в странах с организованным скринингом приходится на женщин, не участвующих в скрининговых программах [240; 260; 329].

Для хорошей организации цитологического скрининга необходимо создание ряда условий: наличие компьютерной базы данных о женском населении, подлежащем скринингу с учетом возрастных групп и углубленному обследованию среди выявленных групп риска, и больных с диагностированной онкопатологией. Это в свою очередь повысит охват женского населения скринингом почти в два раза и более чем в три раза – уровень выявленной патологии [108; 120; 126; 135; 136; 173; 234; 273].

В Исландии в соответствии с общенациональной программой охват цитологическим скринингом женского населения в возрасте 29–59 лет приближается к 100%. За 20 лет смертность от этого заболевания снизилась на 80%, в Финляндии, Дании и Швейцарии, где охват скринингом составил 34%, 40% и 50% соответственно, смертность снизилась на 25% [62; 198; 199; 235; 238; 242; 247; 249; 329; 335; 344].

В результате систематически проводимого цитологического скрининга



в период 1958–1977 гг. среди 7 735 057 женщин, занятых на Шанхайском текстильном производстве, заболеваемость раком шейки матки снизилась более чем в десять раз (с 195,5 до 14,8 на 100 тыс. женского населения). Случаев диагностики злокачественных новообразований шейки матки II–III стадии не было установлено во многих областях в течение последних лет. В 90-х годах уровень заболеваемости в провинции Шанхай составил 3,3 [137].

В странах, где внедрен скрининг в качестве национальной программы, отмечены положительные результаты за счет увеличения случаев диагностики дисплазий, преинвазивного рака и снижения частоты инвазивных форм злокачественных новообразований шейки матки. По уровню этих показателей можно судить об эффективности государственных программ скрининга рака шейки матки [59]. В исследовании М. Воон с соавт. (1987) представлены результаты скрининговой программы, проводимой в Нидерландах. В соответствии с ней все женское население страны в возрасте 35–55 лет было подвергнуто скринингу. Из 370 тыс. обследуемых выявлено 604 случая тяжелой дисплазии, 1 338 внутриэпителиального и 259 инвазивного рака шейки матки, 14 случаев атипической гиперплазии эндометрия и 36 карцином эндометрия. По данным Брамберг (1983), к 1982 г. в Латвии охват женского населения цитологическим скринингом достиг 80%, активная диагностика рака шейки матки составила 40%, при этом в половине случаев диагностировалась внутриэпителиальная карцинома. В Венгрии до внедрения популяционного скрининга случаи диагностики *cancer in situ* составляли 14%, а к 1985 г. увеличились до 85%.

Хорошо организованные и систематически проводимые скрининговые мероприятия по ранней диагностике рака шейки матки позволяют удерживать уровень заболеваемости и смертности на низком уровне. Как показывают результаты вышеприведенных научных исследований, основным фактором, повышающим эффективность проведения скрининга, является увеличение охвата исследованием женского населения до 75–80%. Во многих

странах это достигается привлечением средств массовой информации, изданием информационных материалов и т. д.

Несмотря на хорошую организацию скрининга в США, Южной и Центральной Америке, заболеваемость остается одной из самых высоких среди стран мира, где ведется статистический учет [199; 255]. Во Франции, Норвегии, Англии, СССР и в настоящее время в Российской Федерации проводимый скрининг не изменил существенно уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки [96; 101; 179; 248]. В Великобритании, только в одной части (Шотландия), где охват женского населения цитологическим скринингом составил до 95%, наблюдалось значительное снижение заболеваемости и смертности, а на остальной ее территории только до 40%. В 1988 г. Национальной службой здоровья Великобритании создана программа скрининга. Она внедрена в Северной Ирландии, Англии, Шотландии и Уэльсе. Это позволило увеличить охват скринингом женского населения до 80,3%, и в результате в 2005 г. отмечено снижение уровня заболеваемости на 42% и смертности – на 60% [225; 261].

В Российской Федерации зачастую выполнение большинства скрининговых программ при обследовании населения проводится с допущением недостатков: не достигается 70% охвата населения, не соблюдаются межскрининговые интервалы обследования в определенных возрастных группах в соответствии с международными рекомендациями. Часто мероприятия проходят формально, без соблюдения стандартов обследования. Так, низкий охват цитологическим скринингом женского населения Санкт-Петербурга (ниже 30%, в основном за счет ежегодных повторных медицинских профилактических осмотров при самостоятельном обращении женщин), особенно в 90-е годы, когда был нарушен основной принцип профилактической направленности здравоохранения, привел к существенному повышению уровня заболеваемости и смертности от этого заболевания [80; 126; 135; 136; 139]. Однако проводимый организованный

цитологический скрининг в Кондопожском районе Республики Карелия с охватом женского населения не менее 70% показал свою эффективность, повысив раннюю диагностику заболевания до 95%. За счет этого показатель заболеваемости в республике повысился в три раза (с 10,5 в 1998 г. до 30,5 на 100 тыс. женского населения в 2012 г.), а уровень ранней диагностики – с 66,1% до 77,4% соответственно [141].

До настоящего времени не проводится скрининг рака шейки матки в Центральной Африке, Южной и Центральной Азии, Центральной Америке [38; 67]. В связи с тем, что рак шейки матки развивается длительно (до десяти лет и более), основное значение в повышении его точности имеет процент обследования женского населения по сравнению с частотой выполнения его раундов [27; 52; 83; 151]. Не проходящие скрининг составляют группу повышенного риска. Решающая роль охвата населения в повышении точности скрининга в сравнении с частотой его проведения показана в исследовании, проведенном в Чили. Снижение там уровня смертности от злокачественных новообразований шейки матки находилось в зависимости от охвата цитологическим скринингом женского населения и не зависело от сроков проведения раундов скрининга [164].

В СССР в период 1970–1980 гг. в результате проведения массового цитологического скрининга регистрировалось медленное снижение заболеваемости (с 25,9 до 21,3) [130]. При этом с середины 90-х гг. отмечено увеличение заболеваемости и смертности, особенно больных с местно-распространенными и метастатическими формами. Это обусловлено разрушением существующей в СССР профилактической направленности системы здравоохранения. В этот период резко сократилось число ФАПов, смотровых и онкологических кабинетов [49; 50; 80; 96; 101; 108; 206; 218].

В.И. Новик (2004) в статье «Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг» утверждает, что «в России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга рака шейки матки. Приказами

Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и контроля за его выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга». Действующие в настоящее время в Российской Федерации методические письма и приказы Министерства здравоохранения часто противоречивы. Так, в соответствии с приказом Минздрава России № 36н от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» цитологический скрининг рака шейки матки проводится в возрастной группе женщин 21–69 лет каждые три года. А в методических рекомендациях Минздрава России от 28 июля 2010 г. «Роль и задачи смотрового кабинета поликлиники как этап в организации профилактических мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению» говорится, что цитологический скрининг рака шейки матки необходимо проводить ежегодно. С конца 90-х гг. прошлого века и до настоящего времени в России организованный скрининг не проводится.

По утверждению А.Д. Каприна, Е.Г. Новиковой, О.И. Трушина и соавт. (2015), в настоящее время в Российской Федерации практически проводится оппортунистический скрининг с межскрининговым интервалом 1–5 лет, в котором принимает участие не более 30% самостоятельно обратившегося женского населения, в связи с чем он в целом является неэффективным для снижения смертности от злокачественных новообразований шейки матки.

А.Д. Каприн и В.В. Старинский (2017) отмечают, что основная роль в диагностике дисплазий и преинвазивного рака шейки матки должна принадлежать профилактическим мероприятиям, проводимым в соответствии с программой всеобщей диспансеризации населения

Российской Федерации, и профилактическим осмотрам. Так, в результате диспансеризации диагностика рака шейки матки составила 5,8%, а активная диагностика – 32,2%. Эти данные показывают несостоятельность проводимой программы диспансеризации в стране [52; 71; 80].

До настоящего времени нерешенным остается вопрос частоты проведения скрининга, возраста его начала и окончания. Так, национальные медицинские организации США рекомендуют проведение цитологического скрининга с 18 лет или с начала половой жизни не реже одного раза в три года, в случае двух отрицательных результатов Пап-теста с интервалом в один год. В большинстве стран Европы (Бельгия, Франция, Италия и др.) скрининг начинают с 23–25 и проводят до 60–65 лет; в Люксембурге с 15 лет, в Англии, Германии и Португалии – с 20 лет, в Нидерландах, Финляндии, Эстонии и Латвии – с 30 лет и заканчивают его проведение в 60 лет [164; 247]. Как считают М. Arbyn, М. Kyrgiou, С. Simoens et al. (2008), Р. Sasieni, А. Castanon, J. Cuzick (2009), Р. Sasieni, А. Castanon, J. Cuzick (2010), проведение скрининга раньше 21–25 лет нецелесообразно. Цитологические изменения, обусловленные транзиторной ВПЧ-инфекцией, в большинстве случаев регрессируют в связи с элиминацией вируса. Ранний скрининг часто приводит к использованию ненужных инвазивных методов диагностики и лечения, что может негативно сказываться на репродуктивной функции молодых женщин.

Точность цитологического скрининга, проводимого среди молодых женщин, значительно ниже, чем среди женщин старшего возраста. Это объясняется увеличением уровня заболеваемости с увеличением возраста. До 30 лет диагностика, а точнее выявляемость, рака шейки матки практически одинакова среди жительниц стран и с хорошо проводимым скринингом (Англия), и в странах с плохой его организацией (Бразилия) [256]. Среди женщин старше 30 лет выявляемость этого заболевания прямо пропорциональна уровню организации скрининга. В настоящее время проведенными эпидемиологическими исследованиями доказано, что в

рамках определенного возраста при условии обследования и наличии нескольких отрицательных результатов ПАП-теста риск возникновения заболевания остается минимальным. Это является экономическим обоснованием и медицинским основанием для прекращения скрининга [135; 136; 178; 192]. Однако в последние годы в научной литературе появляются сообщения о высокой частоте диагностики предраковой патологии и рака шейки матки у молодых женщин в возрасте до 25 лет. Одновременно диагностируются случаи CIN II–III степени и внутриэпителиальной карциномы в возрасте 30 лет. С 1992 г. в Великобритании отмечен рост заболеваемости раком шейки матки среди женщин возрастной группы 20–29 лет. В связи с этим возраст проведения скрининга в этой стране снижен до 20 лет, а в США – до 21 года. Становится ясно, что вопрос о возрасте начала проведения скрининга требует дальнейшего исследования [55; 59; 99; 129; 142; 143; 150; 151; 152; 233].

Американское общество по изучению рака рекомендует считать 75 лет возрастом окончания проведения скрининговых программ при условии трех отрицательных ПАП-тестов в течение десяти лет. В Канаде возраст окончания скрининга 60 лет. Если женщина не обследовалась, она должна пройти два ПАП-теста с интервалом в один год. При отрицательных результатах скрининг считается оконченным.

В Нидерландах цитологический скрининг проводится один раз в шесть лет, в Финляндии, Румынии и Эстонии – раз в пять лет, в Швейцарии – раз в четыре года, в Дании, Бельгии, Франции, Италии – раз в три года, в Англии – раз в три года среди женщин в возрасте 25–49 лет и каждые пять лет среди женщин 50–64 лет, в Исландии и Китае – раз в 2–3 года, в Германии, Австрии, Греции, Люксембурге и России – ежегодно [113; 134; 135; 137; 164].

В странах, где хорошо организован скрининг, выявления инвазивного рака в 70% случаев было среди женщин, не принимающих участие или нерегулярно участвующих в скрининге. В 7–15% рак не был диагностирован

при проведении предыдущего ПАП-теста [234]. По данным М. Arbyn и соавт. (2008), около 30% случаев рака шейки матки возникает среди женщин, регулярно участвующих в скрининговых программах. Причиной этого являются нарушения техники взятия клеточного материала, ошибки интерпретации результатов цитологического исследования и др.

По мнению экспертов ВОЗ, программа скрининга должна основываться на рациональном использовании ограниченных ресурсов здравоохранения для достижения максимальных результатов: «ежегодный цитологический скрининг противопоказан в любой стране и в любой возрастной группе» [83; 101; 120]. В связи с этим ВОЗ рекомендует в странах с ограниченными кадровыми ресурсами здравоохранения организовать хотя бы одноразовый скрининг в возрастной группе 35–40 лет, а при наличии бóльших возможностей – проводить его один раз в десять или в пять лет для всех женщин в возрасте 35–55 лет. Оптимальный возраст проведения скрининга – 25–65 лет. Сначала его нужно проводить два года подряд, а при отрицательных результатах – каждые три года [83]. Итак, можно сделать заключение, что ежегодный скрининг рака шейки матки в СССР был наиболее простым решением этой проблемы.

Чувствительность ПАП-теста при проведении скрининга – значимый фактор. По данным научной литературы, чувствительность традиционного цитологического метода составляет не более 66–83%. По данным зарубежных исследователей, у 24–32% диагностировался инвазивный рак шейки матки при нормальном ПАП-тесте [237]. Основными причинами неудовлетворительных результатов цитологического исследования являются: в 70% случаев – нарушение техники получения материала (недостаток клеточного материала, неравномерность его распределения в мазке, многослойность, большое количество слизи, элементов воспаления, эритроцитов, артефактов и т. д.), неправильная фиксация мазка, низкая квалификация цитопатолога или цитотехника, в 10–30% – ошибки

интерпретации результатов морфологического исследования [26; 33; 35; 80; 91; 101; 126; 127; 136; 142; 164; 198; 119]. Еще одна немаловажная проблема – низкая укомплектованность клинических лабораторий квалифицированными специалистами цитологами. Проведение скрининга один раз в год в России потребует обследования 51,9 млн женщин, ежегодного выполнения (с интервалом обследования один раз в три года) 17,3 млн исследований и ежедневно – около 277 тыс. исследований. В соответствии с нормативными документами для проведения обследования 100 тыс. женского населения в возрасте 20–65 лет в течение года необходимо предусмотреть 16 ставок врачей и 6 ставок лаборантов [198].

Использование для взятия клеточного материала для цитологического исследования специальных одноразовых инструментов (цитобрашей, цервикобрашей и др.) улучшает качество микропрепаратов и повышает точность цитологического исследования, с учетом подбора инструмента в зависимости от размера наружного маточного зева, анатомических особенностей шейки матки и зоны трансформации [59; 99; 101; 127; 200; 217; 227].

Основная цель скрининга рака шейки матки – диагностика фоновых, предраковых заболеваний, преинвазивного рака и своевременное их лечение. Это позволит уменьшить затраты и сроки лечения, даст возможность излечивать больных при помощи органосохраняющих методов, снизит инвалидизацию и смертность, сохранит фертильность, улучшит качество жизни больных. Главное, это имеет большое социальное, психологическое и экономическое значение [8; 140; 151].

Анализ научной литературы по проблеме цитологического скрининга показал две точки зрения на его организацию и проведение. С одной стороны, именно в экономически развитых странах – обследование всей женской популяции страны определенного возраста, с другой стороны – выделение групп риска и проведение среди них селективного обследования в странах



экономически слабым. Ограничением количества женщин для проведения селективного скрининга являются экономическая составляющая, концепция о группах риска и факторы риска возникновения рака шейки матки [27].

В настоящее время для скрининга используют такие диагностические методы, как традиционное цитологическое исследование и метод жидкостной цитологии, а также тестирование на наличие онкогенных типов ВПЧ. Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки.

*Жидкостная цитология* была предложена для практического использования в 1996 г. в США. Во многих научных работах сравнивается точность жидкостной цитологии с традиционным методом цитологической диагностики. При этом используют гистологическую верификацию патологического процесса как «золотой стандарт» и оценку качества цитологических препаратов в соответствии с Международной классификацией TBS [98; 117; 136; 157; 180; 278; 282; 324]. Проведенный метаанализ научной литературы показал, что чувствительность традиционного метода колеблется от 34,5 до 89,0%, а метода жидкостной цитологии – 71,4–95,0%. Специфичность – 36,0–76,9% и 58,0–76,2% соответственно [101; 177; 315].

Следовательно, метод жидкостной цитологии более точный и надежный лабораторный тест, значительно снижающий число ложноотрицательных результатов, неудовлетворительных микропрепаратов и время выполнения исследования. В связи с этим метод жидкостной цитологии приобретает все бóльшую популярность при проведении цитологического скрининга рака шейки матки [80; 127; 136; 141; 163; 283; 291; 298; 337].

В последние годы во многих медицинских учреждениях России широко используется метод жидкостной цитологии для диагностики злокачественных новообразований и других патологических процессов [23; 96; 98; 99; 107; 108; 206]. Результаты исследований позволяют утверждать,

что метод жидкостной цитологии в ближайшее время может занять место традиционного цитологического исследования [4; 69; 216]. В Англии жидкостная цитология и традиционный цитологический метод широко используются в клинической практике врача, но прогнозируется, что первый в скором времени вытеснит классическое цитологическое исследование в скрининге рака шейки матки [225].

В жидкостной цитологии клеточный материал целиком помещается в транспортную среду (она же является накопительной), а не на предметное стекло, когда часть клеточного материала теряется. Среда предохраняет клетки от повреждений, предотвращает их бактериальное «засорение». Путем цитофугирования из клеточной суспензии получают удобные для морфологического исследования монослойные препараты, в которых минимизируется количество слизи, элементов воспаления, эритроцитов, разрушенных клеток, артефактов, достигается хорошая визуализация цитоплазмы и ядра и др. Это позволяет значительно снизить количество неудовлетворительных микропрепаратов, которые дают ложноотрицательные результаты. Из клеточной суспензии сразу можно приготовить несколько препаратов и использовать их для ИЦХ и молекулярно-биологических исследований. Метод жидкостной цитологии удобен для концентрирования жидкости, содержащей небольшое количество клеточного материала [23; 24; 36; 99; 128; 154]. По данным М.Г. Леонова (2011) и М.Г. Леонова и Т.В. Шелякиной (2012), чувствительность метода жидкостной цитологии в диагностике рака шейки матки составляет 93,5%, а специфичность – 91,3%. Основным недостатком метода жидкостной цитологии является отсутствие в препарате элементов воспаления, дисбиотических нарушений и др., что во многих случаях не позволяет диагностировать воспалительные изменения. Несмотря на это, нужно помнить, что основная цель цитологического скрининга – выявление патологических изменений в эпителиальных клетках [177]. Мы убедились, что жидкостная цитология позволяет улучшить

результаты скрининга и диагностики тяжелых интраэпителиальных неоплазий и рака шейки за счет стандартизации исследуемых образцов.

***Вирус папилломы человека.*** В 1976 г. немецкий ученый лауреат Нобелевской премии (2008) Harald zur Hausen открыл роль ВПЧ в возникновении рака шейки матки, а в 1995 г. Международное агентство по исследованиям в области рака (IARC) подтвердило роль ВПЧ в канцерогенезе этого заболевания. Открытие ВПЧ послужило новым научным направлением в изучении канцерогенеза рака шейки матки [3; 184]. Раннее начало половой жизни в сочетании с инфицированностью ВПЧ увеличивает риск возникновения рака в 2,2 раза [7]. Рак шейки матки – патология генетического аппарата клетки, в котором участвуют клеточные и вирусные геномы, с интеграцией вирусного генома в клеточный [74]. ВПЧ широко распространен в окружающей среде и популяции человека на Земле. Он вызывает развитие остроконечных кондилом, бородавок, заболевания шейки матки, аногенитальной и орофарингеальной областей, представляя большую угрозу здоровью и жизни людей. По данным F.X. Bosch (2000), в мире более 300 млн женщин старше 15 лет являются носителями ВПЧ и такое же количество инфицированности вирусом встречается среди мужчин. По данным разных авторов среди здоровых женщин от 15% до 50% являются носителями высокоонкогенных типов ВПЧ [2; 43; 44; 79; 110; 182; 187]. Около 80% сексуально активного населения подвержено инфицированию ВПЧ [51; 302; 339]. В настоящее время известно о 201 типе ВПЧ, из которых 25 обладают онкогенными свойствами. МАИР выделяет 12 типов вируса, ассоциируемых с возникновением рака шейки матки (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59). В биоптатах, полученных у больных раком шейки матки, в 99,7% случаев выявляются различные типы ВПЧ [181; 202; 317; 325; 342]. Согласно данным Г.М. Мзарелуа, Н.М. Назаровой, М.Е. Некрасовой и соавт. (2018), при SIL различной степени тяжести встречаются типы ВОР ВПЧ (16, 31, 33, 52, 58), а при HSIL – наиболее часто 16 тип ВПЧ. Увеличение инфицированности населения ВПЧ объясняется не только широкой его распространенностью в

природе, но и улучшением методов его диагностики.

Инфицирование ВПЧ характерно преимущественно для молодых женщин в возрасте до 25 лет [52; 262]. Частота инфицированности ВПЧ при отсутствии клинических проявлений среди молодых женщин составляет 40–80%, а вероятность персистенции инфекции – от 80 до 90% [73; 89; 168]. Факторами риска инфицирования ВПЧ являются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров как женщиной, так и мужчиной, сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем. По данным официальной статистики в мире каждый год выявляется около 14 млн новых случаев ВПЧ-инфекции и 30,3% населения инфицировано этим вирусом. У 82% женщин через два года после начала половой жизни происходит инфицированность ВПЧ полового тракта. Согласно результатам исследований, выполненных специалистами ВОЗ, более 90% женщин и 80% мужчин не менее чем один раз в жизни инфицируются ВПЧ. Очень часто папилломавирусная инфекция не имеет клинических проявлений и самостоятельно элиминирует. У мужчин инфицирование часто протекает бессимптомно и не диагностируется лабораторными методами, при этом именно они являются носителями ВПЧ [8; 93; 160; 172; 202; 281; 328; 338; 339]. После инфицирования ВПЧ ВОР у 27% женщин через три года развивается CIN I–II степени. Важным фактором прогрессии этого патологического процесса является продолжительная персистенция вируса (более двух лет) при высокой вирусной нагрузке. Реализация канцерогенного потенциала осуществляется после инфицирования базальной мембраны клеток плоского эпителия шейки матки и встраивания ВПЧ в геном клетки в основном за счет белков E1, E2, E6, E7 [10; 121; 171; 194].

Понимание важности ВПЧ в процессе канцерогенеза кардинальным образом изменило подход к проведению цервикального скрининга, что позволило определить две эффективные программы профилактики рака шейки матки. Первичная, направленная на предотвращение инфицированности ВПЧ, для чего используются образовательные программы среди населения и

вакцинация против ВПЧ; и вторичная, – направленная на выделение группы лиц повышенного риска этого заболевания, раннюю диагностику и лечение предраковой патологии [73; 143; 212]. На сегодняшний день большой интерес представляет ВПЧ-тестирование, позволяющее диагностировать ДНК ВПЧ, что обеспечивает чувствительность этого теста на 40% больше, чем у цитологического исследования [7; 264; 309; 317; 327]. Метаанализ научной литературы показал, что использование ВПЧ-теста для скрининга позволяет получить результаты диагностики интраэпителиальных повреждений и преинвазивного рака шейки матки лучше, чем при использовании цитологического метода [19; 21; 52; 78; 197; 198; 212; 243; 274; 266; 269]. Однако исследования, проведенные итальянскими учеными, установили, что чувствительность ВПЧ-теста выше в сравнении с цитологическим методом среди женщин возрастной группы 35–60 лет, а в группе моложе 35 лет результаты совпадают. Они считают, что цитологический метод при проведении скринингового обследования должен применяться в возрастной группе женщин моложе 30 лет, если на первом этапе был получен положительный результат ВПЧ-теста [306].

По мнению ряда исследователей, ВПЧ-тестирование должно использоваться для определения группы риска по возникновению рака шейки матки и прогнозировать характер изменений при неясной клинической картине, что позволяет своевременно начать соответствующую терапию [8; 45]. Однако при этом отмечается более низкая специфичность теста. В некоторых исследованиях показано, что в случае положительного ВПЧ-теста выполнение повторного исследования через три месяца повышает его специфичность до уровня Пап-мазка [8; 20; 45; 53; 211; 232; 263]. В других исследованиях показано, что риск развития CIN III при отрицательном ВПЧ-тесте остается на крайне низком уровне в течение 122 месяцев от проведения исследования, что доказывает его высокую негативную предиктивную ценность. Результаты проведенного проспективного многоцентрового

исследования, основанные на семи скрининговых программах, выполненных в шести странах Европы, доказали, что использование двух методов для осуществления скрининга дает возможность увеличить межраундовый интервал до шести лет без уменьшения его эффективности. При этом диагностика CIN III через шесть лет при отрицательном ВПЧ-тесте была ниже, чем после отрицательного цитологического исследования (0,27% и 0,97% соответственно).

Рекомендуемый интервал межскринингового цитологического исследования в Европе составляет три года. В этом исследовании частота диагностики CIN III через три года составила 0,51%, а после негативного ВПЧ-теста только 0,12%. Это показывает высокую негативную предиктивную ценность молекулярно-биологического теста и дает возможность увеличить межраундовый интервал скрининга до шести лет [270]. Результаты еще одного многоцентрового проспективного скринингового исследования, проведенного в США на большой популяции женского населения (более 47 тыс.), констатировали, что все случаи диагностики CIN II–III были связаны с ВПЧ [307].

Учитывая значение ВПЧ в патогенезе рака шейки матки, в последние годы в научной литературе часто обсуждается вопрос о необходимости комбинирования молекулярно-генетического и цитологического скринингов [7; 343]. По данным С. Clavel (2000), чувствительность ВПЧ-теста составляет 98,6%, специфичность – 86,3%, цитологического исследования – 85,9% и 94,0% соответственно, а чувствительность комбинации обоих методов – 93,3%. В связи с этим автором исследования показана явная необходимость включения ВПЧ-тестирования в цитологический скрининг. В научных работах A.J. Blatt, R. Kennedy, R.D. Luff и соавт. (2015) показано преимущество комбинированного использования цитологического и ВПЧ-тестирования в сравнении с использованием только одного из методов. В соответствии с рекомендациями ASCCP, EUROGIN и ESIDOC использование

комбинированного скрининга в случае отрицательного ВПЧ-теста дает возможность увеличения межскринингового интервала до шести лет [20; 45; 59; 211; 232; 263]. При положительных результатах тестирования пациентке необходимо выполнение кольпоскопии с прицельной биопсией, эксцизией или конизацией шейки матки. Во многих экономически развитых странах в настоящее время ВПЧ-тестирование входит в программу первичного скрининга рака шейки матки [7; 346]. Несмотря на то, что комбинированный скрининг повышает вероятность диагностики предраковой патологии и рака шейки матки, экономическая составляющая такого подхода остается спорной [177; 243; 297; 3119].

В проведенном в 2002–2004 гг. в 30 медицинских центрах Канады (Монреаль и провинция Ньюфаундленд) исследовании 10 154 женщины были разделены на две группы: в первой вначале проводился Пап-тест, который был основным диагностическим тестом, а затем ВПЧ-тестирование, а во второй группе выполняли ВПЧ-тестирование с определением 13 типов ВОР, а затем ПАП-тест. Обследуемым с выявленной патологией по одному из тестов производилась кольпоскопия и прицельная биопсия шейки матки. Пациенткам без выявленной патологии повторное скрининговое обследование проводилось через 12–18 месяцев. При этом необходимо отметить, что чувствительность ВПЧ-теста была выше цитологического (94,6% и 55,4% соответственно), а специфичность несколько ниже (94,1% и 96,8% соответственно). Авторы исследования сделали вывод, что на точность цитологического теста могут оказывать влияние технические погрешности, на ВПЧ-тест этот фактор влияние не оказывает. Высокая чувствительность и прогностическая ценность негативного результата ВПЧ-теста определяют возможность его практического использования, т. к. отсутствие инфицированности исключает возникновение процесса канцерогенеза в ближайшие 3–5 лет. В связи с этим авторы рекомендуют использовать ВПЧ-тестирование как основной метод скрининга рака шейки матки [294].

По данным научной литературы, цервикальный скрининг должен включать ВПЧ-тестирование на разных этапах его проведения, т. к. предсказательная ценность его отрицательного результата составляет почти 100%. ВПЧ-тестирование позволяет диагностировать на 30–50% больше предраковых заболеваний шейки матки, чем традиционный цитологический скрининг, и дает возможность увеличения межскринингового интервала до пяти лет. При условии возможного широкого проведения в будущем вакцинации населения от инфицирования ВПЧ ВОР первым этапом скрининга должно стать ВПЧ-тестирование как наиболее экономичный и эффективный вариант скрининга. В связи с тем, что развитие злокачественных новообразований шейки матки связано с ВПЧ ВОР, ВПЧ-тестирование должно широко использоваться для диагностики и скрининга этого заболевания. Итак, в настоящее время ВПЧ-тестирование должно проводиться: для первичного скрининга рака шейки матки среди женщин старше 30 лет в виде самостоятельного теста или совместно с цитологическим исследованием; в качестве уточняющей диагностики при неопределенных результатах цитологического исследования (ASC-US); для мониторинга эффективности лечения CIN II [212].

В Европе в настоящее время проводится несколько масштабных исследований по оценке эффективности ВПЧ-тестирования в скрининге рака шейки матки. Из 21 страны с самыми высокими на душу населения затратами в системе здравоохранения шесть приняли проведение ВПЧ-тестирования как первичный тест при скрининге [274]. Так, по мнению американских и европейских экспертов, при проведении скрининговых программ по раку шейки матки все чаще будут опираться на ВПЧ-тест в качестве первичного скрининга [265].

На сегодня оптимальным методом для совершенствования стратегии скрининга, основанном на сочетании цитологического исследования и ВПЧ-тестирования, является жидкостная цитология. Этот метод облегчает организацию скрининга и значительно повышает его эффективность, т. к.



позволяет получить в одном образце материал для ПАП- и ВПЧ-теста без повторного приглашения женщины для исследования [81]. В настоящее время в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями от 2.11.2017 г. и приказом Минздрава России № 36-н от 3.02.2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» рекомендовано выполнение цитологического скрининга с 21 года до 65 лет с интервалом в три года. С 21 года до 29 лет – выполнение только цитологического исследования. С 30 лет до 69 лет – выполнение комбинированного исследования (цитологическое исследование и ВПЧ-тест) с пятилетним интервалом при двух отрицательных тестах. А в соответствии с приказом Минздрава России № 1130 от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» скрининг должен проводиться среди женщин в возрастной группе 20–29 лет с применением жидкостной цитологии один раз в три года, в 30–65 лет – с применением жидкостной цитологии с окраской мазка по Паппаниколау и ВПЧ-тестированием, и возможно использование способа самозабора влагалищного содержимого – один раз в пять лет. На данный момент остаются нерешенными вопросы организации проведения и увеличения объема охвата населения скрининговыми мероприятиями.

К факторам, повышающим риск возникновения злокачественных новообразований шейки матки, также относятся: частая смена половых партнеров, раннее начало половой жизни, большое количество аборт и родов и связанные с этим травмы родовых путей, использование барьерных средств контрацепции, курение (длительность и количество выкуриваемых сигарет), низкий социальный статус, инфицированность вирусом простого герпеса II типа и др. [101; 272; 309; 311; 334].

***Самостоятельный забор влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования.*** Как было отмечено, главной причиной низкой эффективности скрининга рака шейки матки в нашей стране является отсутствие программ, охватывающих большую часть женского населения различных возрастных групп.

В мире женщины, живущие в отдаленных районах, часто имеют ограниченный доступ к медицинским организациям, обусловленный большими расстояниями, транспортными расходами и др. Также необходимо отметить, что большое значение в проведении скрининга имеет менталитет населения в отдельных регионах и странах [83]. В зарубежных исследованиях показано, что около 30% женщин, приглашенных для проведения скрининга, не принимают участия в нем и около 65% случаев рака шейки матки выявляется среди этого контингента больных [73; 304]. Нередко женщины не желают посещать акушера-гинеколога из-за неприятных ощущений, связанных с осмотром врача, и это в большинстве случаев является главным препятствием скрининга [7]. При опросе респондентов многие указывают на удобство использования устройства для самозабора влагалищного содержимого в сравнении со взятием материала врачом или средним медицинским работником. Так, в Швейцарии количество женщин, прошедших самообследование, в три раза больше, чем женщин, прошедших обследование у врача. При этом выяснено, что основными причинами отказа были: «неприятные ощущения» при гинекологическом осмотре, отсутствие времени для посещения врача, боязнь обнаружения рака.

Около 90% опрошенных указывают на простоту и удобство самотестирования и 88% рекомендовали пройти тест своим знакомым [259]. Для правильной организации скрининга основная стратегия должна быть направлена на уменьшение числа визитов в медицинские организации, связанных с проведением скрининга и лечением злокачественных новообразований шейки матки, и на увеличение контроля за проведением профилактических мероприятий и экономичных расходов [8; 268].

В последние годы при проведении скрининга имеет большое значение самозабор влагалищного материала для ВПЧ-тестирования. Это позволяет значительно увеличить охват женского населения, снизить экономические затраты и увеличить раннюю диагностику предраковых заболеваний и рака шейки матки. В настоящее время в некоторых странах проводятся пилотные

исследования «самостоятельного мазка», включающие несколько сотен обследуемых, а также когортные исследования. Использование метода самозабора показывает более высокую чувствительность ВПЧ-теста в сравнении с цитологическим методом [163; 164; 212; 240; 303].

Швейцарская компания Arproix (г. Упсала) одна из первых предложила способ самостоятельного забора влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования типов ВОР. Эрик Виландер разработал набор для взятия образцов влагалищного материала в домашних условиях. Полученный материал женщина самостоятельно отправляет на ВПЧ-тестирование в региональную лабораторию. В исследование были включены 2 829 женщин 30–58 лет, не принимавшие участие в скрининге в течение шести и более лет. При положительном ВПЧ-тесте (13 типов ВОР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) выполнялась кольпоскопия и Пап-тест. Повторное ВПЧ-тестирование проводилось через шесть месяцев. При первом тестировании 6,7% женщин были ВПЧ-позитивными, через шесть месяцев в 74% случаев они (44 женщины) оставались ВПЧ-инфицированными. У 19 из них была диагностирована интраэпителиальная неоплазия II–III степени. Авторами исследования сделан вывод, что использование метода самозабора влагалищного содержимого увеличивает количество женщин, участвующих в организованном скрининге, повышает в два раза диагностику предраковой патологии шейки матки [311]. Подобные результаты были получены и в исследовании, проведенном среди 4 060 женщин, не принимавших участие в скрининге более шести лет в возрасте от 39 до 60 лет. В группе женщин, самостоятельно производящих взятие влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования, частота гистологической верификации CIN II–III степени составила 0,4%, а в группе женщин, которым был выполнен Пап-тест, – только 0,07%. Результаты скринингового метода самозабора влагалищного содержимого для тестирования ВПЧ ВОР с целью гистологического подтверждения поражений CIN II–III степени были выше, чем результаты цитологического метода, особенно среди женщин, не участвовавших в

организованном скрининге [340]. Проведенное исследование в Упсальском университете с участием более 10 тыс. женщин, которые выполняли самозабор влагалищного содержимого, показало, что среди обследуемых моложе 30 лет частота инфицированности ВПЧ была выше, чем ASCUS (при исследовании ПаП-мазка), а чувствительность ВПЧ-теста была выше, чем цитологического метода среди женщин старше 40 лет [73; 311].

В слаборазвитых странах с недостаточными ресурсами здравоохранения внедряется метод самозабора влагалищного содержимого для выполнения ВПЧ-теста. Так, согласно рекомендациям в ЮАР среди ВИЧ-инфицированных женщин Пап-тест выполняется один раз в три года, а среди ВИЧ-отрицательных один раз в десять лет. Цель исследования – оценить распространенность ВПЧ ВОР среди ВИЧ-инфицированных женщин и определить чувствительность и специфичность метода при самозаборе материала («селф-тест» – тампон помещался во влагалище на два часа) и при заборе материала, проводимого врачом. Распространенность ВПЧ типов ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) среди ВИЧ-инфицированных, определенная традиционным методом, составила 36,7%, а при использовании метода самозабора – 43,5%. Чувствительность и специфичность «селф-теста» была выше, чем у теста, выполненного традиционным методом [8].

В последние годы во многих странах мира выполнены исследования по определению чувствительности метода самозабора влагалищного отделяемого в диагностике CIN II–III степени. При этом полученные данные не всегда были однозначны. Так, чувствительность метода в исследовании, проведенном в Китае, составила 86,2% [345], в Великобритании – 81% [327], в Индии – 83% [251], в США – 85% [249], на Гаити – 87,5% [253]; а в Южной Африке – только 66% [341].

В настоящее время скрининг рака шейки матки с использованием самозабора влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования на наличие типов вируса ВОР используется в развивающихся странах – Мозамбике, Намибии,

Пакистане и др. Тест экономически выгоден, удобен, обладает бóльшей чувствительностью по сравнению с цитологическим методом, увеличивает охват женского населения, позволяет производить отбор пациенток в группу риска для углубленного обследования. При распространении теста происходит информирование большого количества женщин о раке шейки матки и ВПЧ, особенно в отдаленных сельских районах [8]. По данным G. Ronco, J. Dillner, К.М. Elfstrom и соавт. (2014), эффективность скрининга рака шейки матки при использовании ВПЧ-теста обеспечивает до 70% защиты от инвазивной карциномы в сравнении с цитологическим скринингом. Очевидно, что использование двух тестов порождает большую частоту ложноположительных результатов, а это в свою очередь приводит к выполнению дополнительного обследования с использованием инвазивных методик и проведению повторного тестирования. По данным этих же авторов, в США число женщин, которым было выполнено повторное тестирование, при нормальном цитологическом заключении и положительном ВПЧ-тесте колебалось от 11% в возрастной группе 30–34 года до 2,6% в возрастной группе 60–65 лет.

Метод самозабора влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования может быть рекомендован для использования в качестве национальной программы первичного скрининга рака шейки матки. В России он может быть использован при проведении рутинного скрининга. Применение самозабора влагалищного материала для скрининга особенно важно в регионах с особенностями менталитета женщин, не позволяющего им посещать врача акушера-гинеколога с профилактической целью, проживающих в отдаленных сельских районах, где часто отмечается низкий уровень оказания акушерско-гинекологической помощи, ограниченные ресурсы здравоохранения и низкая информированность населения об этом заболевании. Этот метод позволяет преодолеть указанные барьеры [8; 165]. Необходимо отметить, что самозабор влагалищного содержимого при проведении скрининга позволяет компенсировать практические (необходимость посещения врача, плотный график

работы женщины), когнитивные (ложное отсутствие симптомов заболевания, неосведомленность пациентки о высоком риске заболевания), эмоциональные (смущение и боязнь боли) факторы, значительно увеличить охват женского населения и повысить возможности раннего выявления и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе и рака шейки матки [7; 69; 236]. Используемые за рубежом тесты для самозабора в домашних условиях и автоматизация исследования обеспечивают большой охват женского населения при проведении скрининговых программ. При этом лица с положительным ВПЧ-тестом рассматриваются как имеющие патологию или риск возникновения рака шейки матки [7; 73; 246].

Скрининг – процесс долгосрочный, требующий периодического проведения анализа эффективности, переосмысления алгоритма его выполнения, внедрения новых технологий и т. д. По раку шейки матки накоплен самый большой опыт проведения скрининга, обозначены этиологические факторы и патогенетические механизмы канцерогенеза. Конечный результат скрининговых программ зависит от использования методов диагностики, их организационного обеспечения, финансирования, взаимодействия системы здравоохранения и населения, уровня культуры популяции, как одного из основных направлений развития общества – здорового образа жизни, здоровья, ранней диагностики и профилактики [52; 150; 199]. Ввиду длительности процесса канцерогенеза рака шейки матки проведение скрининга позволит снизить смертность от этого заболевания на 70% [193].

**Кольпоскопия** – осмотр нижнего отдела генитального тракта при увеличении и хорошем освещении. Метод не является скрининговым. Проводится по показаниям, дополняет цитологический метод и ВПЧ-тестирование для установления точного морфологического диагноза. Позволяет визуализировать пораженные участки шейки матки, влагалища, вульвы перианальной зоны и произвести прицельную биопсию. Чувствительность метода

составляет 87–99%, специфичность – 23–87% [199]. Показанием к выполнению кольпоскопии и прицельной биопсии шейки матки являются: наличие атипических клеток в цитологическом мазке, подозрительных визуальных участков, ВПЧ ВОР даже при отсутствии цитологических изменений, расхождение результатов цитологического и кольпоскопического исследований [6; 16; 18; 116; 160; 188; 277].

**Вакцинация.** Первая в мире квадριвалентная вакцина гардасил используется для предупреждения возникновения заболеваний, вызываемых ВПЧ ВОР (6, 11, 16, 18-го типы) – рака шейки матки, влагалища, вульвы, кондилом аногенитальной области и др. В 2006 г. эта вакцина была рекомендована ВОЗ для применения. Гардасил включен в национальный прививочный календарь Австралии, США и многих стран Европы. Вакцинации подлежат лица обоих полов в возрасте 9–17 лет (женщины до 45 лет), не инфицированные ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов. Курс вакцинации предусматривает трехкратное введение вакцины на протяжении шести месяцев (0, 2, 6 месяцев, допускается укороченная схема вакцинации – 0, 1, 4 месяца). В России гардасил зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ 24 ноября 2006 г. Вторая бивалентная вакцина – церварикс используется для предотвращения инфицирования 16 и 18-го типами ВПЧ, являющимися основным патогенетическим фактором возникновения рака и интрозпителиальных повреждений шейки матки. Курс вакцинации также предусматривает трехкратное введение вакцины (0, 1, 6 месяцев, возможно введение вакцины по схеме: 0, 1–2,5, 5–12 месяцев) [30; 47; 64; 65; 82; 199]. Согласно данным ВОЗ (2017), в настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ зарегистрированы в 132 странах, в 71 стране рекомендованы национальные программы по вакцинации от ВПЧ и в 11 странах вакцинируются как девочки, так и мальчики. Недавно зарегистрирована девятивалентная вакцина гардасил 9 для защиты от 6, 11, 16, 18, 31, 32, 45, 52 и 58-го типов ВПЧ [63; 279]. В 2009 г. ВОЗ рекомендовала вакцину против ВПЧ для вакцинации девочек и

мальчиков во всем мире как экономически оправданное профилактическое средство [209].

Согласно данным исследований Р. Воyle и соавт. (2003), в 70% случаев двухвалентная вакцина предупреждает возникновение рака шейки матки, а квадριвалентная – в 80% случаев. В четырех рандомизированных исследованиях анализ результатов пятилетнего наблюдения показал, что эффективность предотвращения инфицирования ВПЧ обеспечивает в 94,7% случаев защиту от развития интэпителиальных повреждений шейки матки тяжелой степени, карциномы *in situ* – в 99% [273; 285; 317]. При сравнении эффективности вакцин гардасил и церварикс установлено, что последняя превосходит гардасил по иммунному ответу, хорошей переносимости во всех возрастных группах, сохранению дополнительного перекрестного иммунитета [64; 65; 149]. В настоящее время охват вакцинацией против ВПЧ населения США характеризуется тенденцией к увеличению. Так, согласно данным Centers for Control and Prevention, доля вакцинированных девочек в 2015 г. составила 60%, а мальчиков – 50%.

Детский Фонд ООН (ЮНИСЕФ) и ВОЗ определили ВПЧ-вакцинацию как приоритетную программу для национальной иммунизации населения. В связи с этим профилактика рака шейки матки должна базироваться на цитологическом скрининге, ВПЧ-тестировании и проведении вакцинации против ВПЧ [143]. В настоящее время в Российской Федерации прививка против ВПЧ-инфекции не входит в национальный календарь прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям [163].

Несмотря на определенные успехи в первичной профилактике рака шейки матки, необходимо помнить, что имеющиеся вакцины предназначены только для профилактического использования. При этом около 50% сексуально активного населения планеты инфицировано ВПЧ. Для этих женщин остается высокий риск возникновения рака шейки матки. Кроме этого, необходимо учитывать и то, что семейство ВПЧ многочисленно и



насчитывает более 200 типов. Из них бóльшая часть составляет группу ВОР, в которую, кроме основных типов 16-го и 18-го, входят и другие. В различных регионах мира отмечается своя специфика в отношении распространенности типов ВПЧ, принимающих участие в канцерогенезе рака шейки матки. Так, для Китая, кроме 16-го и 18-го типов ВПЧ, это еще 52-й и 58-й типы, для Латинской Америки – 31 тип. Возможно, что в будущем при массовой вакцинации населения нишу «вытесненных» (обезвреженных в результате вакцинации) 16-го и 18-го типов ВПЧ займут другие типы вирусов, характерные для определенной географической зоны, а также типы ВПЧ более низкой онкогенности, циркулирующие в европейской популяции. Распространение ВПЧ по типам подвержено определенным этническим и географическим особенностям. В общем, на долю 16-го и 18-го типов приходится 45% от общего числа всех инфицированных ВПЧ. Среди других типов в США и Европе чаще встречаются 6, 11, 31, 33 и 35-й. В азиатских странах отмечается высокая встречаемость 52-го и 58-го типов [270; 286], в то время как в странах Латинской Америки и на Филиппинах повышен уровень инфицированности 45-ым типом вируса [101; 199; 301]. Следовательно, до проведения широкомасштабных профилактических мероприятий по вакцинации против рака шейки матки необходимо знать особенности распространенности ВПЧ в различных регионах мира. До настоящего времени распространенность ВПЧ-носительства в России объективно не оценивалась. Кроме того, с учетом особенностей статистического учета, существующего в России, даже приблизительное прогнозирование картины распространенности ВПЧ представляется крайне затруднительным [14; 199]. Несмотря на высокую опасность, ВПЧ является условным патогеном. При нормальной напряженности иммунитета и отсутствии дополнительных факторов риска возникновения рака шейки матки в большинстве случаев организм может самостоятельно избавиться от ВПЧ-инфекции.

Метаанализ литературных данных показывает эффективность проведения вакцинации как среди девочек-подростков, так и среди женщин репродуктивного возраста до 45 лет, среди женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией после проведения лечения предраковой патологии вульвы и шейки матки. Вакцинация против ВПЧ, эффективность которой доказана в многочисленных проведенных исследованиях, с успехом может быть использована и среди ВИЧ-инфицированных подростков и женщин [57].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ вакцинация от ВПЧ и рака шейки матки не должна отменять выполнение цитологического скрининга и регулярных профилактических гинекологических осмотров с целью проведения вторичной профилактики злокачественных новообразований шейки матки [212; 245].

Учитывая отсутствие эффективных методов лечения ВПЧ, высокую частоту носительства этого вируса, доказанное патогенетическое значение 16-го и 18-го типов в процессе неоплазии, высокий уровень поздней диагностики и смертности от рака шейки матки, включение вакцинации против ВПЧ в национальный календарь прививок во многих странах мира имеет огромное профилактическое значение [209]. Правильно организованный популяционный скрининг и массовая вакцинация – вот залог успеха в противораковой борьбе против рака шейки матки [150]. Основопологающим фактором оценки эффективности скрининга рака является полноценное дополнительное обследование, лечение выявленных больных и мониторинг их излеченности. Пока же, несмотря на достигнутые успехи в изучении канцерогенеза, разработке современных методик диагностики, проводимой санитарно-просветительской работе и возможностях первичной профилактики (вакцинации населения), заболевание остается серьезной проблемой современной онкологии и требует дальнейшего изучения.

Значительные различия заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований шейки матки, основные показатели их

диагностики на разных континентах, в разных странах и в различных регионах Российской Федерации объясняются влиянием социально-экономических условий жизни, уровнем оказания акушерско-гинекологической помощи, онкологической настороженности врачей первичного звена, проведением скрининговых программ по раку шейки матки, образовательным уровнем населения, национальными традициями, неодинаковой возрастной структурой населения, различиями в учете больных и др. Совершенствование организационных форм скрининга на основе создания региональных противораковых программ, предусматривающих охват женского населения профилактическими осмотрами не менее 70%, своевременное лечение предраковой патологии и проведение вакцинопрофилактики будут способствовать снижению уровня поздней диагностики, смертности от злокачественных новообразований шейки матки, повышению качества жизни и выживаемости этого контингента больных.

В России усилия направлены на повышение эффективности лечения, однако назрела необходимость изменения стратегии скрининга рака шейки матки с интеграцией региональных противораковых программ, разрабатываемых на основе имеющихся представлений о канцерогенезе заболевания, региональных факторах риска, а также особенностях менталитета и национальных традиций в изучаемом регионе – Чеченской Республике.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделью для настоящего научного исследования избрана территория Чеченской Республики, отличающаяся активным приростом населения. Наиболее неблагоприятным фактором жизни следует считать военную и послевоенную стрессовую ситуацию.

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), включающего следующие разделы:

- изучение основных природных и медико-демографических условий на территории республики;
- изучение особенностей проживания, обращения женского населения за медицинской помощью, обеспеченности медицинскими организациями акушерско-гинекологической службы в условиях природных зон (равнинной, предгорной и горной) Чеченской Республики;
- изучение заболеваемости раком шейки матки и смертности от него женского населения республики (2007–2016 гг.);
- изучение состояния диагностики злокачественных новообразований шейки матки в республиканском онкологическом диспансере и в медицинских организациях общей лечебной сети Чеченской Республики;
- изучение факторов риска заболевания раком шейки матки на территории Чеченской Республики;
- разработка мероприятий по совершенствованию и оптимизации профилактической системы ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в условиях развивающейся

специализированной онкологической службы и первичной медико-санитарной помощи Чеченской Республики на основе применения способа самозабора влагалищного содержимого для комбинированного скрининга рака шейки матки – ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии и диагностической карты прогнозирования риска возникновения этого заболевания;

– разработка научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики.



Рис. 1. Методология исследования

С целью изучения природно-социальной обстановки в республике мы обратили внимание на четкое зонирование территории и ее систематизированное описание в книге «Чеченская Республика» под ред. Д.А. Кадиева (2011). В книге представлено не только природное районирование, но и административное деление с отражением социального и

хозяйственного укладов каждого района, возможностей обеспечения связи и обращения за помощью в медицинские организации, расположенные на различных расстояниях от центральных лечебных учреждений г. Грозного. Статистические данные этой монографии позволили представить сравнительную характеристику (не только по зонам, но и по районам) их демографии, менталитета, обеспечения медицинской помощью и транспортными возможностями. Материалами для исследования природной и медико-демографической обстановки послужили данные Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Чеченской Республики (ПР и ООС ЧР) за 2008–2015 гг. Нами изучена динамика основных демографических показателей: рождаемости, смертности и естественного прироста, определен тип возрастной структуры населения.

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Чеченской Республике (ТО ФСГС по ЧР) и организационно-методического отдела республиканского онкологического диспансера г. Грозного, на первом этапе онкоэпидемиологического 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. 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.

Основными источниками случаев диагностики рака шейки матки послужили «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» (ф. № 090/у), данные официальных форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о

больных злокачественными новообразованиями» (с 2016 г. эта статистическая форма объединена с формой № 7) каждого района республики. На их основе изучена частота случаев заболевания за десять лет (2007–2016 гг.). Расчет частоты заболеваемости по пятилетним возрастным группам проведен в среднем не за десять лет, а за три года (2014–2016 гг.). Это обусловлено тем, что в военный и послевоенный период восстановления и создания онкологической службы наблюдалось существенное изменение возрастного состава населения в связи с миграционными процессами, связанными с военными действиями в республике.

Учитывая неравномерность изменения частоты показателя заболеваемости раком шейки матки за 2007–2016 гг., в работе применено аналитическое выравнивание динамического ряда стандартизованного показателя заболеваемости за анализируемый период с целью определения основных тенденций изучаемого явления и исключения воздействия случайных факторов (табл. 1). Аналитическое выравнивание динамического ряда проводили методом наименьших квадратов.

Таблица 1

Аналитическое выравнивание ряда динамики заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике (2007–2016 гг.)

Годы	Заболеваемость	Условное обозначение года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_i(\phi)$		$X$	$X^2$	
					$Y=22,3+0,37X$
2007	37,8	+ 9	81	340,2	$23,78+0,37=24,15$
2008	37,7	+7	49	263,9	$23,41+0,37=23,78$
2009	32,9	+5	25	164,5	$23,04+0,37=23,41$
2010	42,6	+3	9	127,8	$22,67+0,37=23,04$
2011	11,9	+1	1	11,9	$22,3+0,37=22,67$
2012	11,1	-1	1	-11,1	$22,3-0,37=21,93$
2013	11,2	-3	9	-33,6	$21,93-0,37=21,56$
2014	12,1	-5	25	-60,5	$21,56-0,37=21,19$
2015	11,3	-7	49	-79,1	$21,19-0,37=20,82$
2016	14,0	-9	81	-126	$20,82-0,37=20,45$
Итого, n 10	222,6/22,3	0	330	122,1	
	$\Sigma Y_i(\phi)/n$		$\Sigma X^2$	$\Sigma Y \cdot X$	

При изучении смертности от рака шейки матки в Чеченской Республике были использованы данные статистической отчетности ТО ФСГС по ЧР – медицинские свидетельства о смерти, выкопированные в отделах загса (ф. 106/у) в целом по республике.

Произведен расчет «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований шейки матки на 100 тыс. женского населения. Показатели выведены прямым методом стандартизации (мировой стандарт мирового распределения).

На следующем этапе проанализировано состояние диагностики в Чеченской Республике. Объектами исследования стали все случаи обращения больных раком шейки матки за медицинской помощью в республиканский онкологический диспансер и медицинские организации первичной медико-санитарной помощи в 2007–2016 гг. Проанализированы основные показатели (морфологическая верификация диагноза, постадийная диагностика, активная диагностика, одногодичная летальность, удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более, и т. д.). Изучено 3 670 медицинских документов. Проведен анализ организации работы смотровых кабинетов и возможностей цитологической диагностики за период 2014–2017 гг. по каждому району Чеченской Республики.

При изучении факторов риска, обуславливающих возникновение рака шейки матки, было выполнено ретроспективное исследование с использованием разработанной анкеты, включающей 46 признаков, с помощью опроса двух групп респонденток. Основная группа включала 213 первичных больных раком шейки матки, проходивших лечение в республиканском онкологическом диспансере в 2015–2017 гг. Все больные этой группы имели цитологическую и гистологическую верификацию диагноза – злокачественное новообразование шейки матки. Контрольная группа включала 421 женщину. Все они, не имеющие онкологической и



онкогинекологической патологии, в этот же период проходили обследование в республиканском онкологическом диспансере.

**АНКЕТА**  
**изучения медико-социальных факторов риска**  
**возникновения рака шейки матки**

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_
2. Возраст: а) до 19 лет, б) 20–29 лет, в) 30–39 лет, г) 40–49 лет, д) 50–59 лет, е) 60–69 лет, ё) 70 лет и старше.
3. Рост: а) ниже среднего (до 164 см), б) средний (165–169 см), в) выше среднего (170 см и выше).
4. Вес \_\_\_\_\_
5. Национальность \_\_\_\_\_
6. Профессия, социальный статус \_\_\_\_\_
7. Семейное положение \_\_\_\_\_
8. Количество лет в замужестве: а) до 5 лет, б) 6–10 лет, в) 11–15 лет, г) 16–20 лет, д) 21–25 лет, е) 26 лет и более.
9. Возраст начала менструации: а) до 10 лет, б) 11–14 лет, в) 15–17 лет.
10. Менструации установились: а) сразу, б) нет.
11. Продолжительность менструального цикла: а) 21–27 дней, б) 28–30 дней, в) 31 день и выше.
12. Продолжительность менструации: а) до 2 дней, б) 3–6 дней, в) более 6 дней.
13. Характер менструации: а) умеренная, б) скудная, в) обильная.
14. Возраст наступления менопаузы: а) до 45 лет, б) 46–49 лет, в) 50–59 лет, г) нет менопаузы.
15. Дисфункциональные маточные кровотечения в климактерии: а) да, в) нет.
16. Кровянистые выделения в менопаузе: а) да, б) нет.
17. Возраст появления либидо: а) до 13 лет, б) 14–15 лет, в) 16 лет и старше.
18. Характер либидо: а) нормальное, б) пониженное, в) повышенное, г) фригидность.
19. Возраст начала половой жизни: а) до 16 лет, б) 17–18 лет, в) 19 лет и старше, г) не было половой жизни.
20. Число половых партнеров: а) один, б) до 3, в) 4–6, г) 7 и более.
21. Регулярность половой жизни: а) регулярная, б) нерегулярная.
22. Бесплодие: а) да (первичное, вторичное), б) нет.

23. Количество беременностей: а) до 2, б) до 4, в) 5–9, г) 10 и более, д) не было беременностей.
24. Возраст при первых родах: а) до 18 лет, б) до 30 лет, в) 31–39 лет, г) старше 40 лет, д) родов не было.
25. Количество абортсв: а) до 3, б) 4–5, в) 6–9, д) 10 и более, е) не было абортсв.
26. Возраст при первом абортсв: а) до 16 лет, б) 17–18 лет, в) 19–30 лет, г) абортсв не было.
27. Рождение крупного плода: а) да, б) нет.
28. Роды осложнились травмой шейки матки: а) да, б) нет.
29. Хронический аднексит: а) да, б) нет.
30. Хронический эндометрит: а) да, б) нет.
31. Хронический эндоцервицит: а) да, б) нет.
32. Вирусная инфекция (лабораторная диагностика): а) ВПЧ, б) ВГ, в) ЦМВ, г) нет.
33. Эрозия шейки матки: а) да, б) нет.
34. Лейкоплакия шейки матки: а) да, б) нет.
35. Дисплазии шейки матки: а) да, б) нет.
36. Операции на шейке матки по поводу фоновых или предраковых заболеваний: а) да, б) нет.
37. Хронический кольпит: а) да, б) нет.
38. Кисты или кистомы яичников: а) да, б) нет.
39. Миома матки: а) да, б) нет.
40. Перенесенные полостные гинекологические операции: а) да, б) нет.
41. Наличие циркумцизии у мужа: а) да, б) нет.
42. Хронические заболевания: \_\_\_\_\_
43. Эндокринная патология: \_\_\_\_\_
44. Злокачественные опухоли у родственников: \_\_\_\_\_
45. Характер пищи: \_\_\_\_\_
46. Вредные привычки: \_\_\_\_\_
47. Применение противозачаточных средств: а) не предохранялась, б) гормональная, в) химическая, г) механическая контрацепция, д) по циклу, е) прерванный половой акт.

Анкетирование респонденток осуществлялось одним врачом-онкологом для исключения возможной вариабельности при проведении оценки изучаемых признаков. Исследование включало изучение и анализ анкетных данных. Для исключения влияния возраста на полученные

результаты проведена оценка репрезентативности основной и контрольной групп по этому фактору с его нивелированием.

Анализ данных, полученных при анкетировании с целью установления наиболее значимых факторов в возникновении злокачественных новообразований шейки матки, проведен с использованием метода «случай–контроль». Оценка совокупного воздействия факторов выполнена с применением метода многомерного шкалирования, позволяющего индивидуально прогнозировать риск возникновения заболевания с учетом наиболее значимых из выделенных факторов. Метод многомерного шкалирования наиболее адекватен для решения поставленной задачи (изучение основных связей закономерности встречаемости рака шейки матки в Чеченской Республике с различными факторами риска возникновения этого заболевания), в связи с чем он и выбран для обоснования результатов исследования. По результатам проведенного многомерного шкалирования вычислена дискриминантная функция в виде уравнения, на основе которого разработана карта индивидуального прогнозирования риска заболевания и 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.

На этапе разработки мероприятий по совершенствованию скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики для повышения охвата женского населения профилактическим обследованием, принимая во внимание трудности обращения за медицинской помощью женского населения из отдаленных горных и предгорных районов и их менталитет, нами использован известный по данным отечественной и зарубежной литературы [129; 195; 250] способ самостоятельного забора биологического материала (влагалищного содержимого). Исследование одобрено комитетом

по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Заседание № 16 от 14.12.2018 г.

Скрининговое обследование проведено в 2019 г. в двух сельских горных районах республики – Итум-Калинском и Шаройском. В исследование были включены 1 803 женщины в возрасте 25–65 лет. Все женщины, принимавшие участие в исследовании, ознакомлены с правилами использования одноразового устройства Qvintip (производитель Arrovix AB, Швейцария) для самостоятельного забора влагалищного содержимого. Медицинское изделие Qvintip прошло регистрацию в Российской Федерации в 2019 г. Оно состоит из пластиковой палочки-аппликатора с отделяемым наконечником (пробозаборник), с помощью которого осуществляется взятие биологического материала (влагалищного содержимого) (рис. 2).



Рис. 2. Устройство Qvintip

Для повышения точности диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в работе выполнен комбинированный скрининг на основе молекулярно-биологического (ВПЧ-теста) и цитологического (метод жидкостной цитологии) исследований.

Мы учли опыт отечественных ученых в применении жидкостной цитологии с использованием в качестве транспортной и накопительной жидкости питательной среды 199 для диагностики рака и предраковой патологии шейки матки, позволяющий повысить точность исследования в 1,8 раза, рака мочевого пузыря в 1,3 раза и злокачественных новообразований

при исследовании экссудатов в 1,5 раза [23; 96; 206]. При проведении скрининга мы применили метод жидкостной цитологии, а не традиционное цитологическое исследование. Выбор метода жидкостной цитологии связан с тем, что он позволяет повысить точность цитологической диагностики за счет стандартизации и снижения количества неудовлетворительных препаратов.

Используемые известные среды для транспортировки, хранения и накопления клеточного материала содержат спирты и формальдегиды, которые значительно изменяют морфологию клетки и затрудняют цитологическое исследование. Питательная среда 199, в состав которой входят неорганические соли, витамины, аминокислоты, позволяет сохранять постоянство кислотно-щелочного равновесия, осмотического давления и обеспечить клетки необходимыми питательными веществами. Это среда может использоваться для транспортировки и накопления клеточных образцов, сохраняя их жизнеспособными при температуре +4<sup>0</sup>С до шести суток без изменения морфологической структуры [23; 98; 101; 206] (рис. 3).

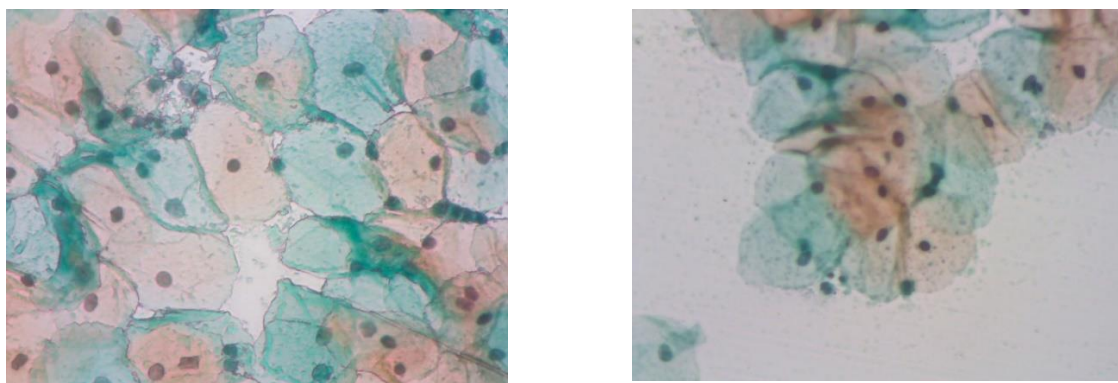


Рис. 3. Цитологические препараты, приготовленные из влагалищного содержимого, полученного способом самостоятельного забора. Метод жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199.

Окраска по Папаниколау. Ув. об. 20х

При проведении скрининга каждой женщине был выдан индивидуальный комплект Qvintip для забора материала и пластиковая

пробирка, в которую добавляли 2 мл питательной среды 199, выпускаемой отечественной промышленностью (рис. 4). Самостоятельное взятие материала женщина выполняла в домашних условиях, используя Qvintip.



Рис. 4. Питательная среда 199

Забор влагалищного содержимого каждая женщина производила самостоятельно путем введения палочки-аппликатора глубоко во влагалище, проворачивая его дважды вокруг оси на  $360^{\circ}$ . После чего извлекала аппликатор из влагалища и помещала в пробирку, отделив наконечник палочки-аппликатора. Пробирку с биологическим материалом женщина возвращала медицинскому работнику фельдшерского или фельдшерско-акушерского пункта для направления в лабораторию республиканского онкологического диспансера и проведения ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии.

Критериями отбора пациентов для включения в исследование были:

- возраст обследуемых от 25 до 65 лет;
- регистрация или проживание в статусе мигранта три и более лет в Чеченской Республике;
- отсутствие беременности на момент обследования;
- свободное владение чеченским или русским языком;
- добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Критериями исключения из исследования было:

- отсутствие шейки матки вследствие проведенной операции – экстирпации матки;
- наличие беременности на момент проведения исследования;
- пороки развития половых органов: аплазия влагалища или матки;
- отсутствие половой жизни;
- стриктура влагалища;
- психические заболевания;
- некачественный забор материала, не позволяющий выполнить цитологическое исследование или ВПЧ-тестирование;
- больные раком шейки матки;
- больные с предраковыми заболеваниями шейки матки, проходящие лечение на момент взятия материала;
- использование влагалищных лекарственных препаратов, спермицидов или половая жизнь менее чем за семь дней до взятия материала для исследования.

Женщины, принимающие участие в самозаборе биологического материала, подписывали Информированное согласие для участия в исследовании. В этой информации дано разъяснение аспектов научного исследования, прав обследуемых и гарантий сохранения конфиденциальности.

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК ПАЦИЕНТА И ФОРМА  
ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА ПРОВЕДЕНИЕ САМОЗАБОРА  
ВЛАГАЛИЩНОГО СОДЕРЖИМОГО ДЛЯ ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЯ И  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Уважаемая \_\_\_\_\_ !

Предлагаем Вам принять добровольное участие в научном исследовании «Создание модели скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики». Цель исследования – разработка научно-обоснованного подхода к созданию национальной комплексной программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики. Для этого необходимо выделить и изучить основные факторы возникновения этого заболевания в Чеченской Республике и оценить эффективность метода самозабора влагалищного содержимого в диагностике предраковой патологии и рака шейки матки. Для установления факторов риска Вам будет предложено проведение анкетирования

и/или при проведении скрининга – самозабор влагалищного содержимого. Для этого Вам не нужно посещать врача, материал для исследования Вы сможете взять у себя сами в домашних условиях.

Пожалуйста, прочтите внимательно следующую информацию и обсудите ее, если пожелаете, с друзьями, родственниками и другими врачами. Спросите Вашего врача-исследователя, если Вам что-либо непонятно или, если Вы желаете получить более подробные сведения. Когда Вы примете решение об участии в исследовании, выполнении предписаний и рекомендаций врача-исследователя, Вас попросят поставить подпись и дату в двух экземплярах в «Информированном согласии» в конце этого документа. Один экземпляр остается у Вас.

Что такое научное исследование?

Научное исследование – это процесс изучения, эксперимента, концептуализации и проверки теории, связанной с получением научных знаний, и внедрение полученных положительных результатов в практику.

Кто проводит исследование?

Организатором исследования является Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (далее – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»), исследование выполняется на базе Государственного бюджетного учреждения «Республиканский онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чеченской Республики (далее – республиканский онкологический диспансер).

Кто одобрил исследование?

Данное исследование одобрено:

Заседанием Ученого совета при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Протокол № 10 от 29.11.2018 г.

Комитетом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Протокол № 16 от 14.12.2018 г.

Для получения дополнительной информации об исследовании и Ваших правах как участника исследования Вы можете обратиться в Комитет по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68.

Председатель КЭ: Семенова Анна Игоревна, тел. 8 (812) 439–95–55; e-mail: [mirannia@yandex.ru](mailto:mirannia@yandex.ru).

Заместитель председателя КЭ: Кулева Светлана Александровна, тел. 8 (812) 439–95–55; e-mail: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru).

Секретарь КЭ: Рязанская Светлана Сергеевна, тел. 8 (812) 439–95–55 (доб. 3303); e-mail: [EC@GCP.center](mailto:EC@GCP.center).

Согласно декларации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) все женщины имеют право на обеспечение доступной и эффективной медицинской помощи, направленной на профилактику онкологических, особенно онкогинекологических заболеваний. Эта помощь и медицинские услуги должны предоставляться в рамках реализации комплексной программы внедрения здоровой жизни и деторождения. Для этого необходимы согласованные усилия, направленные на повышение осведомленности женщин о программе скрининга с целью профилактики предраковых заболеваний и злокачественных опухолей шейки матки.

Учитывая отдаленность многих населенных пунктов, особенно в сельской местности, Чеченской Республики от республиканского онкологического диспансера (в г. Грозном), несовершенство транспортной связи и менталитет населения, связанный с посещением врача акушера-гинеколога, низкий охват женского населения профилактическими осмотрами, разработана специальная методика самозабора



биологического (влагалищного) материала для проведения цитологического исследования и тестирования вируса папилломы человека, являющегося ведущим фактором в возникновении рака шейки матки.

Произвести самозабор биологического материала для исследования Вы сможете самостоятельно, без участия медицинского работника, в домашних условиях по специально разработанной инструкции. Передача биоматериала в республиканский онкологический диспансер осуществляется медицинским учреждением с места Вашего проживания. О результатах исследования Вам сообщат индивидуально.

В случае отнесения Вас к группе повышенного онкологического риска (по результатам анкетирования и/или положительного ВПЧ-теста и/или цитологического исследования) Вы будете приглашены в республиканский онкологический диспансер для проведения углубленного обследования и лечения.

Благодарим Вас за понимание серьезности нашей совместной работы и Ваше активное участие в ней.

**Помните**, что даже при отсутствии признаков заболевания, Вам необходимо регулярно обследоваться.

**Знайте!** Барьерами успешной борьбы с раком шейки матки являются особенности менталитета, заблуждения и предрассудки, препятствующие обсуждению вопросов, относящихся к гинекологическим заболеваниям.

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО САМОСТОЯТЕЛЬНОМУ ЗАБОРУ ВЛАГАЛИЩНОГО СОДЕРЖИМОГО ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Устройство Qvintip**

Предназначено для самостоятельного взятия мазка из влагалища для диагностического скрининга рака шейки матки.

#### **Состав комплекта:**

#### **Палочка-аппликатор с наконечником (пробозаборник)**



#### **Пробирка с транспортной средой (питательная среда 199)**



Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Дата рождения (дд.мм.гггг)																				
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Дата взятия мазка \_\_\_\_\_

Первый день последней менструации \_\_\_\_\_

Мобильный телефон*	+7																			
--------------------	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

\* номер необходим для сообщения о готовности результата

Мазок берется с помощью стерильного пробозаборника на пластиковой основе. Процедуру взятия мазка рекомендуется проводить утром, после туалета наружных половых органов, не ранее, чем на 5–7-й день менструального цикла (после прекращения кровотечения) и не позже, чем на 25-й день менструального цикла (до начала менструации, начало кровотечения считается первым днем менструального цикла) или в любой день, если женщина находится в менопаузе.

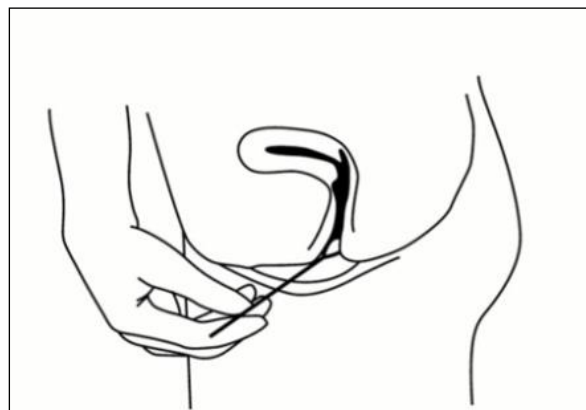
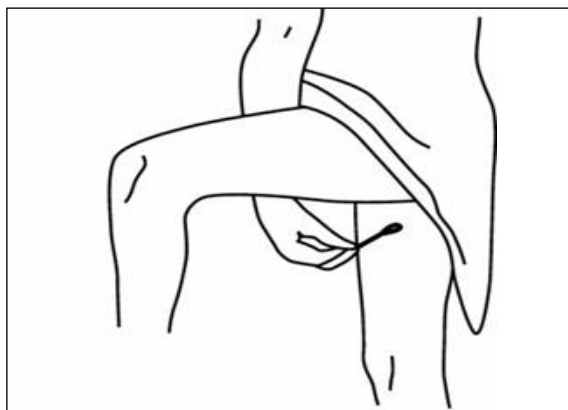
Если Вы используете вагинальные препараты (свечи, таблетки, кремы, в том числе спермициды), то брать влагалищный материал для исследования можно не ранее, чем на 8-й день после последнего применения. Не рекомендуется накануне взятия биологического материала делать спринцевание влагалища.

Перед использованием убедитесь, что устройство не повреждено (в комплект входит палочка-апликатор для самостоятельного забора проб сине-белого цвета, пронумерованная пробирка с питательной средой 199 розового цвета, крышка и инструкция). Необходимо осторожно обращаться с палочкой-апликатором и использовать ее только в соответствии с инструкцией.

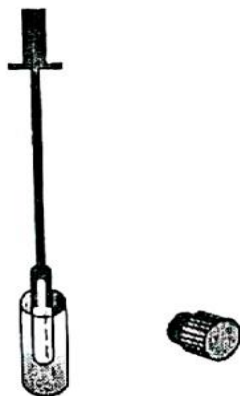
1. Достаньте палочку-апликатор (для самостоятельного забора пробы) из упаковки, держа ее за синюю ручку. Держите палочку-апликатор во время забора пробы прямо.



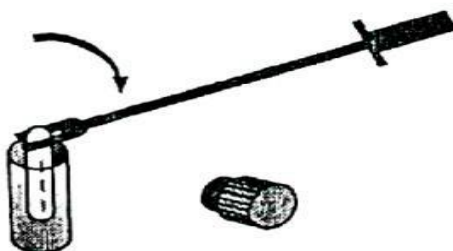
2. Введите палочку-апликатор во влагалище до упора (приблизительно на 10 см). Два-три раза поверните палочку-апликатор вокруг своей оси. Извлеките палочку (удерживая ее прямо). Вы можете проводить получение биологического материала (влагалищное содержимое) в положении стоя или лежа.



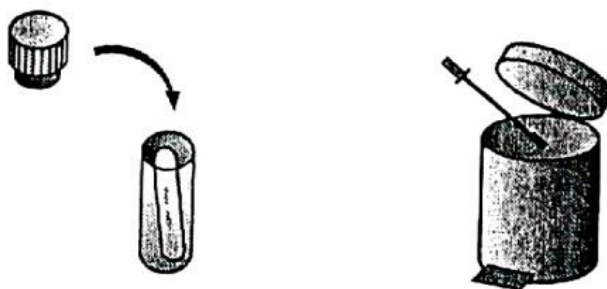
3. Опустите белую часть палочки-апликатора в пробирку.



4. Согните палочку-апликатор так, чтобы белая ее часть (пробозаборник) отломилась и упала в пробирку.



5. Закройте пробирку крышкой и утилизируйте синюю часть палочки-апликатора.



6. Заполните раздел «Персональные данные» (они нужны для оформления медицинской документации). Передайте пробирку медицинскому персоналу фельдшерского или фельдшерско-акушерского пункта Вашего населенного пункта. Результат исследования Вам будет сообщен в течение 7 дней.

**ВНИМАНИЕ!**

**Комплект не следует использовать:**

- Пациенткам, не имевшим ранее половых контактов (девственницам);
- Беременным женщинам, особенно на поздних сроках или с осложнениями беременности и угрозой выкидыша.

Перед самозабором влагалищного содержимого медицинским работником на каждую обследуемую заполнялась анкета, содержащая данные анамнеза жизни и акушерско-гинекологического анамнеза для изучения особенностей репродуктивной функции, полового поведения женщин, гинекологических заболеваний и др.

Анкета № \_\_\_\_\_

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_
2. Возраст \_\_\_\_\_  
а) до 20 лет, б) 21–29, в) 30–49, г) 50–59, д) 60–65 лет
3. Адрес \_\_\_\_\_
4. Количество родов \_\_\_\_\_  
а) нет, б) одни, в) до 3, г) до 5, д) до 7, е) до 10 и более
5. Проходила ранее обследование в смотровом кабинете или другие профосмотры \_\_\_\_\_  
а) да, б) нет
6. Последнее обследование в смотровом кабинете или профилактический осмотр \_\_\_\_\_  
а) в течение года, б) 1–3, в) 4–5, г) 6 и более лет
7. Гинекологическая патология:
  - 7.1. шейка матки \_\_\_\_\_  
а) норма, б) эрозия, в) рубцовая деформация, г) лейкоплакия, д) эндоцервицит, е) полип, ж) *ov. nabothi*, з) рак ж) др.
  - 7.2. вульва \_\_\_\_\_  
а) норма, б) лейкоплакия, в) эритроплакия, г) папилломы, д) кандиломы, е) рак, ж) др.
  - 7.3. влагалище \_\_\_\_\_  
а) норма, б) лейкоплакия, в) эритроплакия, г) папилломы, д) кандиломы, е) рак, ж) др.
  - 7.4. матка \_\_\_\_\_  
а) норма, б) миома матки, в) эндометриоз, г) гиперплазия эндометрия, д) нарушение менструальной функции, е) кровомазание в менопаузе, ж) рак, з) др.
8. ВПЧ тестирование \_\_\_\_\_  
а) отрицательный результат, б) ВПЧ 16 типа, в) ВПЧ 18 типа, г) ВПЧ др. типов
9. Цитологическое исследование \_\_\_\_\_  
а) норма, б) воспалительные изменения, в) ASCUS, г) LSIL, д) HSIL, е) рак, ж) др.
10. Кольпоскопия \_\_\_\_\_  
а) да, б) нет
11. Заключение кольпоскопического исследования \_\_\_\_\_  
а) сквамозный эпителий, б) зона незавершенной трансформации, в) эктопия эпителия, г) лейкоплакия, д) йоднегативная зона, е) кольпит, ж) рак, з) др.
12. Биопсия шейки матки \_\_\_\_\_  
а) да, б) нет
13. Выскабливание цервикального канала \_\_\_\_\_  
а) да, б) нет
14. Гистологическое исследование \_\_\_\_\_  
а) псевдоэрозия шейки матки, б) лейкоплакия, в) LSIL, г) HSIL, д) рак *in situ*, е) инвазивный плоскоклеточный рак, ж) аденокарцинома, з) др.
15. Примечание \_\_\_\_\_

Весь материал полученный от 1 803 женщин методом самостоятельного забора был адекватным для выполнения ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии. В республиканском онкологическом

диспансере выполнено 1 803 ВПЧ-тестирования типов ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й) влагалищного содержимого на диагностической системе careHPV (рис. 5).



Рис. 5. Диагностическая система careHPV для выделения ДНК ВПЧ

Вычислен процент охвата женского населения скринингом двух сельских населенных пунктов и процент ВПЧ-инфицированных в группе скрининга (1 803).

Цитологическое исследование проводилось методом жидкостной цитологии с использованием процессоров PrepMate и PrepStain (рис. 6).



Рис. 6. а) процессор PrepMate для автоматического переноса клеточного материала из виалы в пробирку; б) процессор PrepStain для автоматического приготовления и окрашивания цитологических препаратов

Исследовано 1 803 жидкостных цитологических препарата.

Все ВПЧ-инфицированные женщины и/или с патологическими цитологическими мазками (группа риска), выявленные в результате скрининга, приглашались на прием к онкогинекологу в республиканский онкологический диспансер, где им проводилось инструментальное и клинико-лабораторное обследование (кольпоскопия, цитологическое исследование клеточного материала из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки традиционным методом).

Традиционное цитологическое исследование выполнялось по общепринятой методике 359 обследуемым из группы риска. Исследовано 978 препаратов. Фиксацию полученных цитологических препаратов (традиционных и методом жидкостной цитологии) проводили в смеси Никифорова или в этиловом спирте 96<sup>0</sup>. Окрашивание – гематоксилином Майера 10–40 мин (время окраски подбиралось эмпирически). Оценку полученных результатов цитологического исследования проводили в соответствии с классификацией Bethesda System (2014).

При выявлении кольпоскопической патологии под контролем кольпоскопа прицельно выполнялась радиоволновая петлевая биопсия, конизация или эксцизия шейки матки (с использованием электрохирургического высокочастотного радиоволнового ножа «ФОТЭК Е 81 М»), полипэктомия – при наличии полипа цервикального канала шейки матки, и в перечисленных случаях – выскабливание цервикального канала кюреткой Кеворкяна. Использование кюретки Кеворкяна позволяет получить материала для гистологического исследования больше, чем при использовании обычной кюретки.

Конизация или эксцизия шейки матки является лечебной и диагностической операцией одновременно. Полученный после конизации или эксцизии шейки матки препарат имеет форму конуса. Он включает влагалищную порцию шейки матки, наружный зев, переходную зону, цервикальный канал и некоторый объем удаленных глубоких тканей шейки

матки. Необходимо отметить, что при выполнении конизации в удаленный конус захватывается ткани цервикального канала по протяженности больше, чем при выполнении эксцизии. Немаловажное значение для повышения точной морфологической диагностики имеет соблюдение правил выполнения хирургической операции и подготовки операционного материала для патологоанатомического исследования. Точка удаленного конуса на 12 ч. шейки матки маркируется.

Полученный гистологический препарат обязательно помещали в забуференный нейтральный раствор формалина 10% не менее чем на 3 часа. При проведении морфологического исследования большое значение уделяется макроскопическому описанию препарата. Необходимо измерить размер удаленного конуса, длину цервикального канала, изучить состояние слизистой оболочки влагалищной порции шейки матки, цервикального канала, описать все имеющиеся патологические изменения. Если препарат хирургом был разрезан, необходимо измерить протяженность разреза по цервикальному каналу, длину и толщину окружности разреза. По возможности провести маркировку края резекции специальной краской для определения радикальности операции.

При проведении вырезки гистологического материала соблюдали правило: конус удаленного препарата разрезали остроконечными ножницами по всей длине цервикального канала, а затем ножом делали параллельные разрезы через 3–4 мм. Полученный материал брали для исследования весь. В этом случае в каждом микропрепарате видно влагалищную порцию шейки матки, цервикальный канал и край резекции. При этом адекватно оценивается и край резекции, и радикальность выполненной операции.

Гистологическое исследование биопсийного и операционного материала выполняли на базе централизованной гистологической лаборатории республиканского онкологического диспансера по общепринятой методике с использованием оборудования: гистопроцессор

Tissue-tek Xpress 50, система парафиновой заливки Tissue-tek Tec, микротом Micro HME 340, аппарат для автоматической окраски гистологических стекол Tissue-tek Prisma, аппарат для заключения окрашенных препаратов под пленку Tissue-tek Film. Выполнено 324 исследования.

При формировании патологоанатомического диагноза указывалось наличие интраэпителиальной неоплазии, ее степень, фоновые изменения плоского и железистого эпителия, глубина инвазии рака в случае его наличия. Если материал был получен в пределах поражения и невозможно оценить состояние края резекции, это обязательно указывалось в патологоанатомическом заключении.

Цитологические (29 полученных методом жидкостной цитологии, 32 традиционных) и гистологические (96) препараты при диагностике интраэпителиальных плоскоклеточных повреждений и рака были консультированы в независимой научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». При этом учитывались только истинно положительные результаты, полученные в этой лаборатории.

В случае выявления рака шейки матки с целью определения степени распространенности опухолевого процесса выполнялось УЗИ, КТ или МРТ с контрастированием органов малого таза, брюшной полости, по показаниям – рентгенография или КТ с контрастированием органов грудной клетки, цистоскопия, экскреторная урография, ректоскопия и др. После завершения углубленного обследования и установления окончательного диагноза специальное лечение больных проводилось в республиканском онкологическом диспансере.

Для способа самозабора влагалищного содержимого рассчитаны: чувствительность, специфичность, диагностическая точность, позитивное предиктивное значение, негативное предиктивное значение.

В заключение проведенного исследования нами разработан научно-обоснованный методологический подход к созданию комплексной



национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях 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  $p \leq 0,05$ .

### Глава 3.

## ОЦЕНКА ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И СОСТОЯНИЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Как известно, злокачественные новообразования занимают ведущее место в структуре причин заболеваемости и смертности населения планеты. В мире ежегодно регистрируется более 14 млн новых случаев злокачественных новообразований, от чего умирают более 10 млн человек; в последние годы наблюдается резкое снижение уровня смертности от сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим предполагают, что в ближайшее время первенство в рейтинге смертности перейдет к злокачественным новообразованиям. И сегодня перед практическим здравоохранением уже поставлена сложная задача – противодействие этой общемировой тенденции.

Как отмечают Д.Г. Заридзе (2009) и М.Г. Леонов с соавт. (2012), оценка изменения динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями, выявляемости, диагностики и смертности позволит разработать и внедрить региональную комплексную научно-обоснованную целевую программу, включающую профилактику и раннюю диагностику злокачественных новообразований шейки матки, направленную на снижение уровня заболеваемости, инвалидизации и смертности от этого заболевания.

### **3.1. Онкоэпидемиологическая оценка канцерогенной ситуации рака шейки матки на территории Чеченской Республики (2007–2016 гг.)**

Согласно структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Чеченской Республики в 2016 г. первое место занимал рак трахеи, бронхов и легких – 16,4%, 2-е место – рак молочной

железы – 14,6%; 3-е место – рак толстой кишки – 9,1%; 4-е место – рак желудка – 7,4%; 5-е место – рак кожи – 7,2%; а рак шейки матки – 6-е место – 4,1%. В Российской Федерации в 2016 г. рак шейки матки вошел в число прочих онкологических заболеваний (рис. 7).

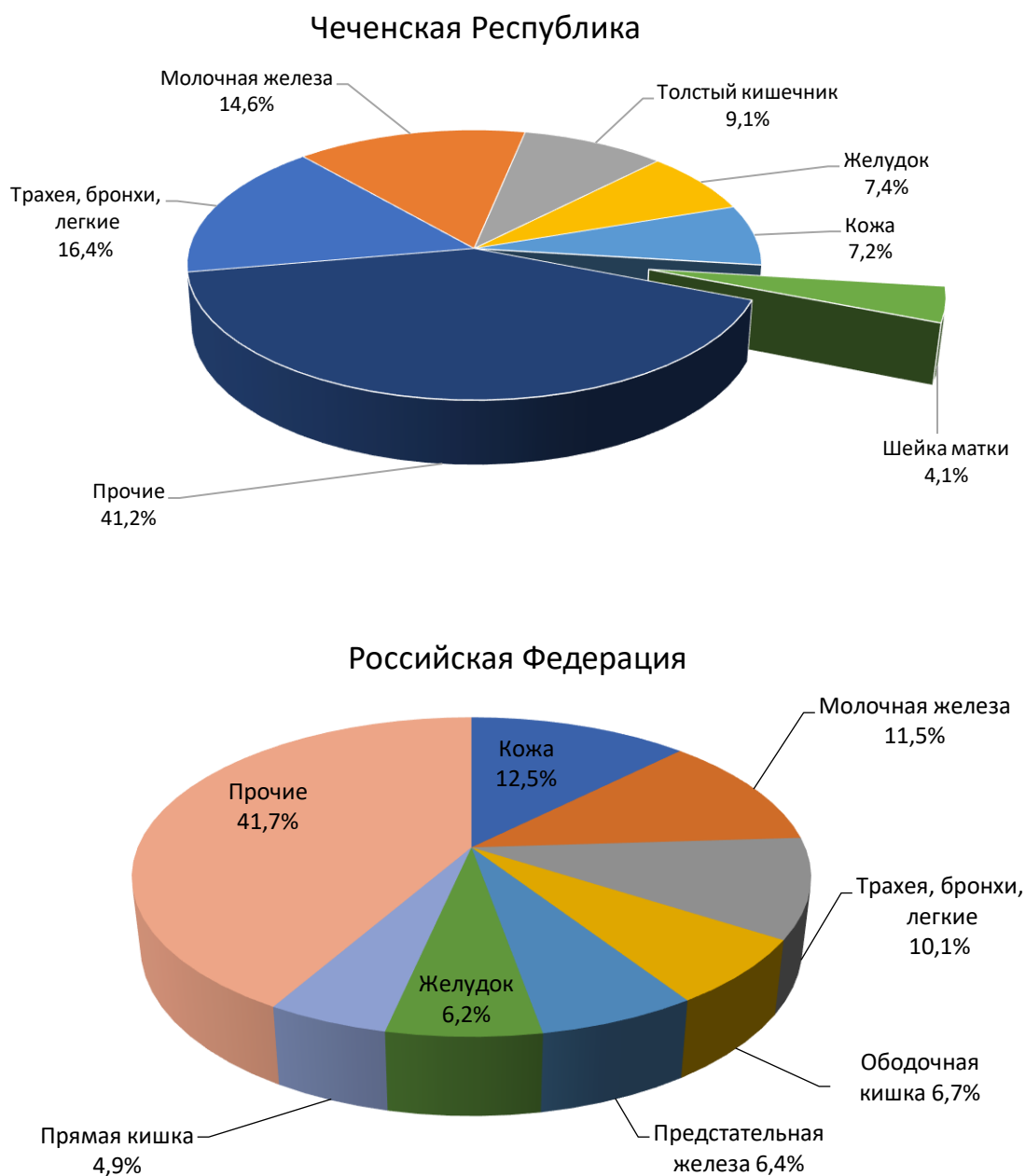


Рис. 7. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Чеченской Республики и Российской Федерации в 2016 г.

В течение 2007–2016 гг. показатель заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике (табл. 2) снизился с 25,72 на 100 тыс. женского

населения до 12,62 с убылью на 50,9% («грубый» показатель) и с 34,78 до 14,00 с убылью 59,7% (стандартизованный). В среднем за десять лет «грубый» и стандартизованный показатели составили 17,27 и 21,99 на 100 тыс. женского населения соответственно. В Российской Федерации наоборот, за этот период произошел рост «грубого» показателя с 17,58 в 2007 г. до 21,87 в 2016 г. и стандартизованного с 12,48 до 15,45 на 100 тыс. женского населения с приростом 24,4% и 23,8% соответственно.

Таблица 2

Сравнительная оценка динамики показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации за 2007–2016 гг. (на 100 тыс. женского населения)

Годы	Чеченская Республика		Российская Федерация	
	«грубый» показатель	стандартизованный показатель	«грубый» показатель	стандартизованный показатель
2007	25,72	34,78	17,58	12,48
2008	26,59	37,69	18,10	12,84
2009	28,47	32,95	18,82	13,40
2010	30,75	42,57	17,17	10,71
2011	10,37	11,94	19,30	13,70
2012	8,23	11,15	19,56	13,90
2013	9,13	11,21	20,02	14,17
2014	10,71	12,15	20,57	14,47
2015	10,11	11,34	21,27	15,01
2016	12,62	14,00	21,87	15,45
средний за 10 лет	17,27	21,99	16,62	13,90
прирост/убыль (%)	– 50,9	– 59,7	+ 24,4	+ 23,8

Учитывая неравномерность изменения частоты показателя заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике за 2007–2016 гг., для исключения влияния на его уровень случайных факторов в работе

применено аналитическое выравнивание динамического ряда стандартизованного показателя за анализируемый период (рис. 8).

Уравнение, описывающее этот процесс, имеет вид:  $y = 22,3 + 0,37X$ . За анализируемый период (2006–2017 гг.) стандартизованный показатель заболеваемости снизился на 15,3%.

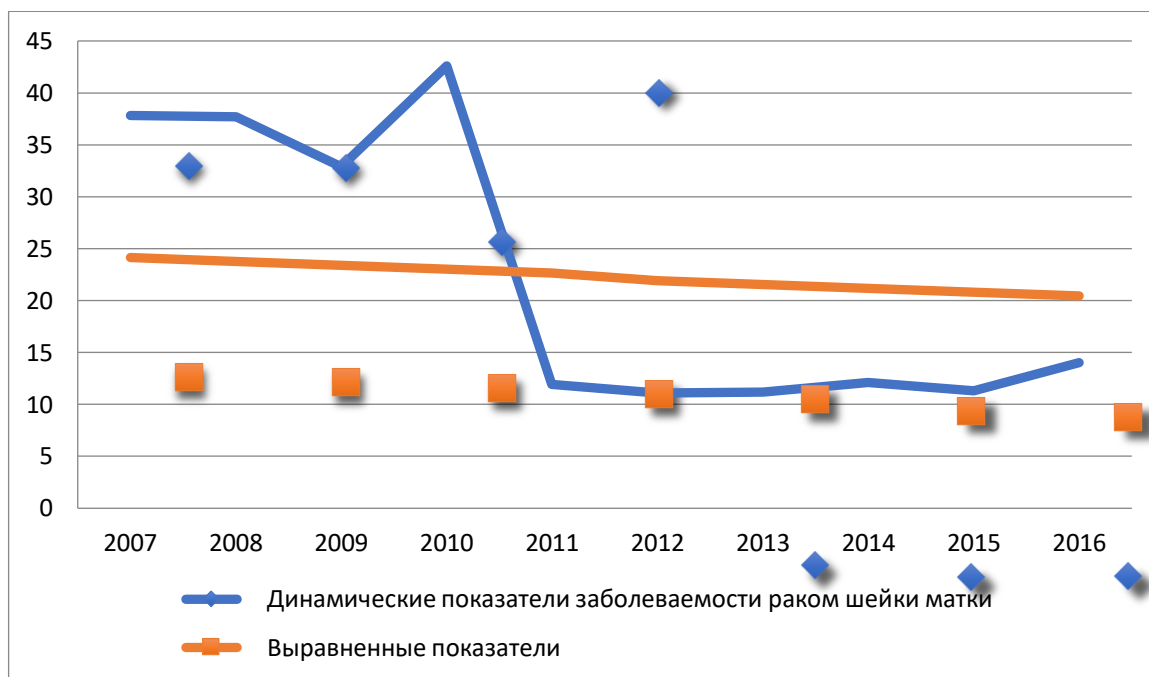


Рис. 8. Выравненный показатель заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике (2007–2016 гг.)

По данным государственной статистики, на территории Южного Федерального округа в 2007 г. показатель заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике превышал уровень этого заболевания среди всех входящих в него регионов (табл. 3) как в «грубом», так и в стандартизованном исчислении, а в 2016 г., когда Чеченская Республика вошла в состав СКФО, он стал в два раза ниже («грубый» 25,72, стандартизованный 34,78 в 2007 г. и 12,62, 14,00 в 2016 г. соответственно). При этом величина стандартизованного показателя выше, чем «грубого», что говорит о более молодом составе населения республики в сравнении с другими регионами СКФО (табл. 4).

Таблица 3

Заболеваемость раком шейки матки в регионах  
Южного Федерального округа в 2007 г.

Регион	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
Краснодарский край	19,84	13,59
Астраханская область	23,59	17,31
Волгоградская область	23,77	16,68
Ростовская область	20,90	14,51
Республика Адыгея	18,63	12,13
Республика Калмыкия	19,32	14,44
Ставропольский край	15,03	10,10
Республика Ингушетия	8,71	9,90
Республика Дагестан	9,89	9,60
Республика Кабардино-Балкария	9,69	18,17
Республика Северная Осетия	16,15	11,40
Республика Карачаево-Черкесия	23,96	18,14
Республика Чечня	25,72	34,78

Таблица 4

Заболеваемость раком шейки матки  
в регионах Северо-Кавказского Федерального округа в 2016 г.

Регион	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
Северо-Кавказский ФО	15,42	12,43
Ставропольский край	21,91	15,82
Республика Ингушетия	8,44	8,34
Республика Дагестан	12,23	11,04
Республика Кабардино-Балкария	11,54	8,23
Республика Северная Осетия	16,66	11,55
Республика Карачаево-Черкесия	17,14	12,00
Республика Чечня	12,62	14,00

В этом плане интересна сравнительная оценка среднегодовой заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации по пятилетиям (2007–2011 и 2012–2016 гг.) (табл. 5).

Сравнительная оценка среднегодовой заболеваемости раком шейки матки  
в Чеченской Республике и Российской Федерации  
по пятилетиям (2007–2011 и 2012–2016 гг. на 100 тыс. женского населения)

Показатели	1-е пятилетие (2007–2011 гг.)	2-е пятилетие (2012–2016 гг.)	Средний за 10 лет
Чеченская Республика			
«грубый» показатель	24,33	10,16	17,27
стандартизованный показатель	31,98±0,11	11,97±1,49	21,99±1,50
Российская Федерация			
«грубый» показатель	18,62	14,62	16,62
стандартизованный показатель	13,20±0,24	14,60±0,12	13,90±0,14

В первом пятилетии (2007–2011 гг.) как «грубый», так и стандартизованный показатели заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике значительно выше, чем в Российской Федерации, а во втором пятилетии (2012–2016 гг.) они стали несколько выше в Российской Федерации. В среднем за десять лет показатель заболеваемости в Чеченской Республике превосходит на 3,9% в «грубом» исчислении (17,27 и 16,62 на 100 тыс. женского населения соответственно) и на 58,2% в стандартизованном (21,99 и 13,90 соответственно). Различие стандартизованных показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике в двух пятилетиях (2007–2011 и 2012–2016 гг.): 31,98 и 11,97 на 100 тыс. женского населения в три раза выше в первом пятилетии, чем во втором. Этот факт объясняется нарушением регистрации случаев онкологических заболеваний в военный период (1999–2009 гг.) и ее уточнением в послевоенный период восстановления онкологической службы. По аналогичной причине и разница в величине показателей в сравнении с Российской Федерацией.

Как отмечают Т.В. Шелякина (1978) и М.Г. Леонов (2011), большое количество научных данных свидетельствует о том, что возникновение опухолей связано с хроническим и долговременным воздействием на организм человека промотирующих агентов, которые нередко играют решающую роль в канцерогенезе. Это связано с увеличением экспозиции к тем или иным канцерогенным агентам. Отсюда следует, что возраст и длительность проживания в неблагоприятных условиях как эпидемиологические факторы играют определенную роль в процессе канцерогенеза.

Согласно данным таблицы 6 о возрастном распределении частоты заболеваемости раком шейки матки по пятилетним возрастным группам в среднем за три года (2014–2016 гг.), высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в возрасте от 40–44 лет до 55–59 лет (17,6% и 16,2% соответственно). Пик заболеваемости отмечен в 50–54 года – 22,0%. Впервые встречается это заболевание (0,37%) в 20–24 года, а в возрастной группе 30–34 года – 1,4%. Резко уровень заболевания снижается с 2,1% в возрастной группе 70–74 года до 0,8% – в 85 лет и старше.

Таблица 6

Распределение частоты заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике по пятилетним возрастным группам (в среднем за 2014–2016 гг.), %

Годы	Всего	Возраст, лет														
		0–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85 и старше
2014	74				2,7	4,1	10,8	12,1	27,0	17,5	8,1	6,7	4,1	2,7	2,7	1,4
2015	71				1,4	8,4	25,4	14,0	16,9	15,5	9,9	8,5				
2016	90		1,1			6,6	16,6	12,2	22,2	15,5	12,2	7,7	2,2	2,2		1,1
средняя за 3 года	78,3	0	0,37	0	1,4	6,4	17,6	12,8	22,0	16,2	10,1	7,6	2,1	1,6	0,9	0,8

При сопоставлении возрастных показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике и в Краснодарском крае [87] оказалось,



что в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет в Чеченской Республике их величина (30,4% и 38,2% соответственно) выше, чем в Краснодарском крае (25,6% и 33,7% соответственно), а в возрастной группе 70 лет и старше выше в Краснодарском крае – 12,6% и 5,4% соответственно. Такое различие в возрастной группы 40–59 лет свидетельствует о пережитых этим контингентом населения стрессовых ситуациях военного периода, а в возрастной группе 70 лет и старше – об особенностях возрастного состава населения. В Краснодарском крае на протяжении последних 30 лет преобладает регрессивный тип населения, где доля лиц старше 60 лет – более 20%. В Чеченской Республике доля лиц в возрасте 60 лет и старше составляет только 7,9%.

Таблица 7

Сравнительная оценка динамики смертности от рака шейки матки женского населения Чеченской Республики и Российской Федерации (2007–2016 гг.)

Годы	Чеченская Республика		Российская Федерация	
	«грубый» показатель	стандартизованный показатель	«грубый» показатель	стандартизованный показатель
2007	2,59	2,89	8,08	5,11
2008	3,64	3,83	7,94	4,99
2009	1,86	1,99	8,11	5,13
2010	3,06	3,92	8,12	5,12
2011	4,12	4,39	8,30	8,27
2012	3,44	3,87	8,24	8,23
2013	4,56	5,69	8,46	8,35
2014	4,20	4,83	8,28	5,18
2015	3,85	4,65	8,44	5,39
2016	3,09	3,26	8,38	5,26
средний за 10 лет	3,44	3,93	8,24	5,5
прирост/убыль за 10 лет, %	+ 19,3	+ 12,8	+ 3,7	+ 2,9

В таблице 7 представлены данные динамики смертности от рака шейки матки женского населения Чеченской Республики и Российской Федерации в период 2007–2016 гг., которые свидетельствуют о том, что в республике прирост показателя смертности от этого заболевания за десять лет выше, чем

по России («грубый» показатель на 19,3% и 3,7%, а стандартизованный – на 12,8% и 2,9% соответственно).

### **3.2. Состояние диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за десять лет (2007–2016 гг.)**

Установлено, что показатель морфологической верификации является основным критерием достоверности онкологического диагноза, так как по его величине можно судить о достоверности статистических данных, отражающих сведения об онкологических больных. При изучении состояния верификации диагноза рака шейки матки в Чеченской Республике морфологическая диагностика в 2016 г. составила 100,0% и была выше, чем в Российской Федерации (98,4%). За десять изучаемых лет (2007–2016 гг.) отмечена положительная динамика роста этого показателя в Чеченской Республике на 3,5% (97,5% в 2007 г.), в Российской Федерации за аналогичный период он увеличился на 52,8% (59,1% в 2007 г.) (табл. 8).

Таблица 8

Удельный вес морфологической верификации диагноза рака шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации в 2007–2016 гг. (%)

Годы – регион	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Среднее за 10 лет	Прирост к 2007
Чеченская Республика	97,5	96,0	94,0	90,5	70,1	100,0	100,0	93,2	100,0	100,0	94,1	+ 3,5%
Российская Федерация	59,1	61,3	97,6	97,4	97,0	98,2	97,7	98,0	98,3	98,4	90,3	+ 52,8%

Как известно, основным параметром, определяющим прогноз онкологического заболевания, является стадия распространенности процесса опухолевого заболевания, установленная при первичной диагностике. Ранняя диагностика злокачественных новообразований шейки матки в Чеченской Республике в 2016 г. составила 53,3%, что ниже среднероссийского показателя на 12,3% (65,6%). За период 2007–2016 гг., в связи с

восстановлением онкологической службы в республике, отмечена положительная динамика роста ранней диагностики рака шейки матки в 2,1 раза (с 25,4% в 2007 г. до 53,3% в 2016 г.). Высокий уровень ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки регистрировался с 2011 по 2016 гг. (47,1%, 41,9%, 53,2%, 60,8%, 66,2% и 53,3% соответственно). В 2015 г. он был самым высоким за анализируемый период (66,2%) и в сравнении с 2009 и 2010 гг., когда этот показатель был самым низким (23,4%), превысил его уровень в 2,6 раза (табл. 9).

Таблица 9

Выявляемость рака шейки матки в зависимости от стадии процесса в Чеченской Республике в 2007–2016 гг.

Годы	Выявлено при профилактических осмотрах (в % к впервые зарегистрированным)	Стадии опухолевого процесса		
		I–II	III	IV
2007	19,5	25,4	40,3	33,3
2008	25,0	28,0	45,2	26,8
2009	27,7	23,4	45,7	31,0
2010	27,4	23,4	45,8	30,8
2011	47,1	47,1	47,1	5,9
2012	49,1	41,9	36,4	21,8
2013	33,9	53,2	38,7	8,1
2014	0,0	60,8	35,1	4,1
2015	4,2	66,2	31,0	2,8
2016	5,6	53,3	37,8	8,9

Показатель запущенности характеризует состояние диагностического компонента помощи онкологическим больным [96]. Диагностика злокачественных новообразований шейки матки в IV стадии в республике в 2016 г. составила 8,9%, что ниже среднероссийского на 4,3% (9,3%), а в сравнении с 2007 г. она уменьшилась в 3,7 раза (с 33,3% в 2007 г.). За период 2011–2016 гг. этот показатель в Российской Федерации увеличился на 8,1% (с 8,6% в 2011 г. до 9,3% в 2016 г.).

В таблице 10 представлена постадийная диагностика рака шейки матки по районам Чеченской Республики в 2016 г. Общая запущенность (III–IV стадии) в 2016 г. в республике была выше среднероссийского показателя в 1,4 раза (46,7% и 32,8% соответственно). В 1/3 районов она была выше среднереспубликанского показателя запущенности.

Таблица 10

Постадийная диагностика рака шейки матки по районам  
Чеченской Республики в 2016 г.

Районы	Всего случаев	I–II стадии. N (%)	III стадия. N (%)	IV стадия. N (%)
Шатойский	1	1 (100,0)		
Надтеречный	5	3 (60,0)	2 (40,0)	
Сунженский	0			
Ачхой-Мартановский	5	3 (60,0)	2 (40,0)	
Шелковской	2	2 (100,0)		
Веденский	2	2 (100,0)		
Грозненский	7	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
Наурский	7		5 (71,4)	2 (28,6)
Гудермесский	10	8 (80,0)	2 (20,0)	
Шалинский	11	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Аргун	2	2 (100,0)		
Ножай-Юртовский	6	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Урус-Мартановский	6	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Курчалоевский	6		5 (83,3)	1 (16,7)
г. Грозный	20	14 (70,0)	5 (25,0)	1 (5,0)
Всего случаев по Чеченской Республике	90	48 (53,3)	34 (37,8)	8 (8,9)

Показатель одногодичной летальности является объективным в комплексной оценке диагностической и лечебной помощи больным и позволяет проводить оценку достоверности диагностики изучаемой локализации рака. Одногодичная летальность при раке шейки матки в 2016 г. в Чеченской Республике составила 12,7%, а среднее значение за десять лет – 20,8%. При сравнении республиканской одногодичной летальности со среднероссийской – первая была ниже на 13,0% (по РФ 14,6%). Однако в среднем за десять лет (2007–2016 гг.) она оказалась в Чеченской Республике на 22,4% выше, чем в РФ (17,0%) (табл. 11).

Соотношение показателей одногодичной летальности и запущенности  
среди больных раком шейки матки,  
взятых на учет в Чеченской Республике (2007–2016 гг.)

Год	Одногодичная летальность (ОЛ), %		Запущенность (З), %		ОЛ/З	
	ЧР	РФ	ЧР	РФ	ЧР	РФ
2007	39,9	19,0	33,3	9,8	1,2	1,9
2008	30,8	19,4	26,8	10,1	1,1	1,9
2009	25,6	18,1	31,0	9,6	0,8	1,9
2010	4,9	17,2	30,8	9,1	0,2	1,9
2011	9,0	17,4	5,9	8,6	1,5	2,0
2012	26,5	17,0	21,8	9,1	1,2	1,9
2013	29,1	16,5	8,1	9,5	3,6	1,7
2014	17,7	16,3	4,1	9,2	4,3	1,8
2015	12,2	15,2	2,8	9,4	4,4	1,6
2016	12,7	14,6	8,9	9,3	1,4	1,6
В среднем за 10 лет	20,8	17,0	17,4	9,4	2,0	1,8

Соотношение показателей одногодичной летальности и запущенности показывает несоответствие между долей больных с опухолевым процессом IV стадии и фактической запущенностью. Это свидетельствует о высокой частоте допускаемых врачами ошибок при определении распространенности первичного опухолевого процесса и о занижении стадии заболевания.

В таблице 11 представлен также и сравнительный индекс соотношения одногодичной летальности и запущенности по раку шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации, который свидетельствует о занижении стадии заболевания при установлении диагноза. Так, в Чеченской Республике на протяжении восьми лет (за исключением 2009 и 2010 гг.) при определении стадии опухолевого процесса недооценивалась его распространенность у больных раком шейки матки. При этом особенно занижение стадии заболевания установлено в период 2013–2015 гг. – в 3,6, 4,3, 4,4 раза соответственно. В Российской Федерации такое явление отмечалось в течение всех анализируемых лет. Наиболее этот показатель был

завышен в 2011 г. – в 2,0 раза. Однако эта тенденция в Российской Федерации была ниже, чем в Чеченской Республике (в среднем за десять лет – в 1,8 раза в РФ и в два раза – в Чеченской Республике).

Как отмечали В.И. Чиссов с соавт. (2002), низкое качество проводимых онкологических профилактических осмотров обусловлено рядом причин:

- отсутствие регламентирующих документов по профилактическим осмотрам организованных контингентов населения, так как появились негосударственные формы собственности, хозяева которой не заинтересованы в мониторинге здоровья своих сотрудников;

- смотровые кабинеты созданы в недостаточном количестве, и профилактические осмотры, проводимые в них, не всегда контролируются органами здравоохранения;

- низкая посещаемость пациентами смотровых кабинетов при первичном обращении в поликлинику;

- несовершенная работа цитологических лабораторий и непрофессионализм их работников (старое лабораторное оборудование, нехватка одноразового инструментария, необходимого для взятия материала для цитологического исследования, некорректная интерпретация результатов исследования);

- ошибки, допускаемые врачами акушерами-гинекологами и средним медицинским персоналом при взятии материала для цитологического исследования;

- редкое проведение ректального и ректовагинального исследований при диагностических и профилактических обследованиях женщин;

- недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети: терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и других специалистов и средних медицинских работников смотровых кабинетов, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов, кабинетов доврачебного приема;

– низкий уровень достоверности отчетной информации о выявлении больных злокачественными новообразованиями при профилактических осмотрах.

Значение профилактических осмотров в раннем выявлении злокачественных новообразований, в частности их визуальных форм, сложно переоценить. Особое значение это имеет в Чеченской Республике, которая в послевоенный период 2009–2016 гг. приступила к воссозданию системы онкологической помощи и общей лечебной сети в целом. Что касается гинекологических профилактических осмотров, то они имеют свои проблемы и причины – отсутствие смотровых кабинетов, цитологических лабораторий, проживание большей части сельского населения в сложных географических условиях, национальный менталитет, связанный с особенностями посещения женщинами медицинских организаций, недостаточный профессионализм медицинских работников и др.

Таблица 12

Активная диагностика рака шейки матки в Чеченской Республике  
в 2007–2016 гг.

Годы	Выявлено РШМ	Активная диагностика РШМ (%)
2007	159	19,5
2008	168	25,0
2009	184	0,0
2010	201	27,4
2011	68	47,1
2012	55	49,1
2013	62	0,0
2014	74	0,0
2015	71	4,2
2016	90	5,6

В целом работа по раннему выявлению злокачественных новообразований визуальных локализаций (шейки матки, молочной железы и др.) начала проводиться только с 2012 г. в семи смотровых кабинетах республики. В тот же год отмечен наибольший показатель активной

диагностики рака шейки матки – 49,1% (табл. 12). Однако в 2013 и 2014 гг. не зарегистрировано случаев активной (профилактической) диагностики рака шейки матки. В 2016 г. этот показатель при проведении профилактических осмотров составил только 5,6%. При активном участии онкологической службы в 2016 г. в г. Грозном, а затем до 2018 г. в г. Аргун и во всех районах республики организовано 25 смотровых кабинетов. При проведении профилактических осмотров женского населения в 2016 г. в активном выявлении злокачественных опухолей шейки матки начали добиваться значительных успехов. Так, в Курчалоевском районе выявлено 13 больных, в Надтеречном – четыре, в Шелковском – четыре. В рамках природных зон республики наибольшее количество случаев рака шейки матки выявлялось в равнинной зоне (16 случаев), наименьшее в предгорной и горной зонах (11 и 13 случаев). Лучший показатель выявляемости в районах равнинной зоны, возможно, связан с бóльшей доступностью медицинской помощи.

Но, несмотря на положительные сдвиги, достигнутые в 2016 г. в организации активной профилактической выявляемости злокачественных новообразований шейки матки, в 2017 г. случаев активной выявляемости рака этой нозологии в республике зарегистрировано не было. В 2018 г. в результате проведения онкологической службой большой организационной работы по подготовке к скринингу и разработке научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике процент активной диагностики злокачественных новообразований резко увеличился, до 41,3%, а в 2020 г. уже – до 51,6%..

Гинекологические профилактические осмотры женского населения в республике проводятся традиционно в смотровых кабинетах, в женских консультациях (оппортунистический скрининг); в процессе всеобщей диспансеризации населения; при приеме на работу; при проведении периодических профилактических осмотров и др. При диспансеризации



больных с хроническими заболеваниями часто пациенты направляются в республиканский онкологический диспансер для проведения углубленного обследования и морфологических (цитологического и гистологического) исследований для своевременной диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки среди лиц с подозрением на онкологическую патологию женских половых органов. Однако охват населения профосмотрами в отдельные годы различный. Наименьшее количество женщин было осмотрено в 2012 г. (10 325 человек), а наибольшее в 2013 г. (133 515 человек), но направлено на дообследование в республиканский онкологический диспансер больше в 2012 г. (756 человек) и меньше в 2013 г. (87 человек). Больше женщин осматривается в женских консультациях, а не в смотровых кабинетах или во время активного скрининга. Возможно, это связано с тем, что в силу национального менталитета наибольшее доверие проявляется у женщин и в их семьях к женским консультациям, где работают врачи, а не средний медицинский персонал – как в смотровых кабинетах.

Своевременное выявление рака и предраковой патологии связано с целым комплексом факторов – участие в активных профилактических осмотрах, своевременное обращение в смотровой кабинет, к врачу акушеру-гинекологу, наличие диагностических служб в учреждениях здравоохранения (цитологическая и гистологическая лаборатории). В Чеченской Республике создана централизованная онкологическая служба, представленная республиканским онкологическим диспансером с централизованными цитологической и гистологической лабораториями.

Как отмечает М.Г. Леонов (2011), в последнее время вопрос качества жизни онкологических больных приобретает все бóльшую и бóльшую значимость. Это объясняется в первую очередь тем, что увеличилось число больных, излеченных от злокачественных опухолей. Складывается ситуация, когда пациентки сами ставят вопрос о повышении качества их жизни, особенно после завершения противоопухолевого лечения. Задача

современного здравоохранения – повысить качество жизни онкологических больных после завершения основного этапа лечения. Состояние диагностики, лечения больных раком шейки матки и качества их жизни выражается таким показателем, как удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более. На конец 2016 г. в Чеченской Республике этот показатель был равен 17,3% и был ниже, чем в Российской Федерации в 3,8 раза (РФ 65,3%), что отражает наглядную картину состояния медицинской помощи больным этой визуальной и достаточно изученной локализации рака как первичным медико-санитарным звеном здравоохранения, так и специализированным – онкологической службой, и свидетельствует о необходимости проведения мониторинга этого контингента онкологических больных. Такое возможно только на базе информационных систем в рамках создания республиканского ракового регистра в соответствии с приказами Минздрава России № 420 от 23.12.1996 г. «О создании Государственного ракового регистра» и № 135 от 19.04.1999 г. «О совершенствовании системы государственного ракового регистра», которые в республике до настоящего времени не исполняются.

Анализ основных показателей состояния онкологической помощи женскому населению Чеченской Республики в рамках противораковой борьбы со злокачественными новообразованиями шейки матки позволил установить 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. Соотношение одногодичной летальности и запущенности (индексное) в среднем за период с 2013 по 2017 гг. в Чеченской 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 было случаев активного выявления заболевания, в 2016 г. этот показатель составил 5,6%, а в 2017 г. (когда во многих районах республики открылись смотровые кабинеты) она составляла 0%, что говорит о недостаточном охвате профосмотрами женского населения, низком качестве их проведения и учета.

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, прежде всего, для полноценного учета онкологических больных, мониторинга их излеченности, а так же для разработки региональной комплексной противораковой программы.

Анализируя динамические тенденции основных показателей состояния диагностики и оказания специализированной онкологической помощи в Чеченской Республике, мы приходим к выводу, что система профилактики и диагностики рака шейки матки нуждаются не просто в совершенствовании, а в разработке научно-обоснованного подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки.

#### Глава 4.

## **РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ КАРТЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Учитывая важность этиопатогенетического воздействия экзо- и эндогенных факторов на инициацию процесса канцерогенеза рака шейки матки, нами проведено изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения этой патологии в условиях Чеченской Республики, отличающейся особенностями природно-географических условий, ее возрастно-половым составом, национальными традициями и менталитетом населения, укладом жизни, становлением онкологической службы республики в послевоенном периоде и др.

С целью изучения факторов возникновения рака шейки матки среди жительниц Чеченской Республики нами проведен ретроспективный анализ с помощью специально разработанной анкеты, которая включила 46 позиций (см. главу 2). Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе канцерогенеза, но и характерны для условий и образа жизни населения республики. Изучение проводилось путем опроса двух групп женщин.

Первую (основную) группу составили 213 первичных больных раком шейки матки из различных населенных пунктов республики. Все женщины этой группы проходили обследование и лечение в республиканском онкологическом диспансере в 2015–2017 гг. У этих пациенток в 100% случаев имелось подтверждение диагноза злокачественного новообразования цитологическим и гистологическим методами.

Вторая (контрольная) группа состояла из 421 женщины. Они были направлены на консультативный осмотр к врачам-онкологам различных профилей для исключения или подтверждения злокачественного новообразования. Онкогинекологическая и онкологическая патологии у них не были обнаружены.

Таблица 13

Репрезентативность возрастного состава анкетированных респонденток основной и контрольной групп

Возраст, лет	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%
до 29	1	0,5	3	0,7
30–39	17	7,8	35	8,3
40–49	65	30,4	135	32,0
50–59	81	38,2	147	35,0
60–69	38	17,7	76	18
70 и старше	12	5,6	25	6
Всего	213	100	421	100

Анализ возрастного состава двух групп респонденток показал, что репрезентативность практически равнозначна. Среди респонденток, больных раком шейки матки, лица до 60 лет составили 76,9%, а в контрольной группе – 76,0% (табл. 13). Это позволяет проводить сравнительный анализ изучаемых факторов между основной и контрольной группами.

При изучении взаимосвязи исследуемых факторов, которые могут оказывать влияние на развитие злокачественных новообразований шейки матки, был выделен ряд медико-социальных показателей, имеющих значение в возникновении злокачественной опухоли у женщины (в сравнении с контрольной группой). Необходимо помнить, что влияние отдельных факторов на процесс канцерогенеза различен и сила их воздействия во многом определяется местом проживания, особенностями репродуктивной функции, условиями труда, жизни, национальными традициями, а также доступностью медицинской помощи.

Анализ данных, полученных при анкетировании, начат с оценки корреляционных связей каждого из учтенных медико-социальных показателей в исследуемой и контрольной группах (табл. 14).

Таблица 14

Связь факторов риска возникновения рака шейки матки с принадлежностью женщин к исследуемым основной (с наличием рака шейки матки) и контрольной (без патологии шейки матки) группам

Факторы (Ф – порядковый номер)	Фактическое значение хи-квадрат	Критерий сопряженности по Чупрову
1	2	3
Возраст (Ф1)	9,0	–
Рост (Ф2)	13,2	–
Вес (Ф3)	5,6	–
Национальность (Ф4)	8,7	–
Социальный статус, профессия (Ф5)	11,4	–
Семейное положение (Ф6)	5,9	–
Количество лет в замужестве (Ф7)	6,5	–
Возраст начала менструации (Ф8)	12,2*	0,11
Время наступления менструации (Ф9)	4,8	–
Продолжительность менструального цикла (Ф10)	5,0	–
Продолжительность менструации (Ф11)	8,6	–
Характер менструации (Ф12)	17,0*	0,24
Возраст наступления менопаузы (Ф13)	6,5	–
Дисфункциональные маточные кровотечения в климактерическом периоде (Ф14)	4,2	–
Кровянистые выделения в менопаузе (Ф15)	29,2*	0,19
Возраст появления либидо (Ф16)	35,6*	0,27
Характер либидо (Ф17)	65,4*	0,47
Возраст начала половой жизни (Ф18)	5,8*	0,12
Число половых партнеров (Ф19)	4,0	–
Регулярность половой жизни (Ф20)	7,4*	0,17
Бесплодие (Ф21)	8,2	–
Количество беременностей (Ф22)	38,4*	0,2
Возраст женщины при первых родах (Ф23)	34,4*	0,18
Количество аборт (Ф24)	12,0*	0,28
Возраст женщины при первом аборте (Ф25)	15,4*	0,16
Рождение крупного плода (Ф26)	32,7*	0,15
Травма шейки матки при родах (Ф27)	29,3*	0,22
Хронический аднексит (Ф28)	6,9	–
Хронический эндометрит (Ф29)	6,4	–
Хронический эндоцервицит (Ф30)	32,7*	0,26

1	2	3
Вирусные инфекции гениталий (Ф31)	61,0*	0,25
Эрозия шейки матки (Ф32)	13,2*	0,13
Лейкоплакия шейки матки (Ф33)	28,6	–
Интраэпителиальная неоплазия шейки матки (Ф34)	5,4	–
Операции на шейке матки по поводу фоновых и предраковых заболеваний (Ф35)	5,9	–
Хронический кольпит (Ф36)	7,2	–
Кисты или кистомы яичников (Ф37)	8,6	–
Миома матки (Ф38)	21,2*	0,21
Полостные гинекологические операции в анамнезе (Ф39)	8,2	–
Циркумцизия у мужа (Ф40)	9,7	–
Хронические заболевания (Ф41)	11,4	–
Эндокринная патология (Ф42)	6,7*	0,14
Злокачественные опухоли у родственников (Ф43)	12,8	–
Характер питания (Ф44)	14,4	–
Вредные привычки (Ф45)	16,9	–
Применение противозачаточных средств (Ф46)	18,2	–

\* – значимый фактор

Анализ корреляционной связи основывался на сравнении двух распределений: фактического и ожидаемого (в отсутствие связи). Вычисленный для всех случаев критерий хи-квадрат Пирсона сравнивался со стандартным значением для 5%-го уровня значимости. Этим способом определялась достоверность корреляционной связи. Для всего комплекса учтенных неблагоприятных медико-социальных факторов был выполнен анализ парных связей.

Для дальнейшего анализа было включено 18 факторов из 46 исходных учтенных (табл. 14). В случаях, когда обнаружена достоверная связь фактора с принадлежностью к исследуемой основной группе – фактор рассматривался как оказывающий влияние на возникновение изучаемого заболевания.

В результате опроса лиц обеих групп нами проведено сравнительное изучение перечисленных факторов с целью установления наиболее значимых из них в развитии рака шейки матки. Тесно связаны с возрастом женщины такие медико-социальные факторы, как характер и частота встречаемости заболеваний органов женской половой сферы, экстрагенитальная патология.

Последняя, негативно влияя на организм женщины, ослабляет его компенсаторные возможности и ухудшает течение патологических процессов, возникающих в гинекологической сфере.

Наличие соматических заболеваний отметили 63,9% женщин основной группы и 41,2% женщин контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Так, наибольший риск появления онкологической патологии шейки матки как в основной, так и в контрольной группах связан с заболеваниями мочевыделительной системы, главным образом с хроническим пиелонефритом, который встречался в основной группе в два раза чаще, чем в контрольной – 10,6% и 5,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значительное место в ряду заболеваний среди женщин больных раком шейки матки занимает патология органов дыхания (преимущественно хронический бронхит) – 12,6% (для сравнения – 3,8% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Достоверная разница выявлена при исследовании частоты встречаемости эндокринной патологии у женщин сравниваемых групп (21,7% и 12,4%,  $p < 0,05$ ). Наибольший процент среди нее занимает сахарный диабет (11,2% у женщин основной группы и 3,4% – контрольной,  $p < 0,05$ ) и заболевания щитовидной железы (15,6% и 6,9% соответственно,  $p < 0,05$ ). Среди больных раком шейки матки чаще, чем в контрольной группе, регистрировались лица с сопутствующими заболеваниями, снижающими иммунитет (в анамнезе наличие частых инфекционных заболеваний (18,6% и 11,4% соответственно,  $p < 0,05$ )) (табл. 15).

В отношении такой экстрагенитальной патологии, как заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, достоверных различий между группами выявлено не было.



Экстрагенитальная патология среди больных раком шейки матки  
и в контрольной группе

Показатели	Группа больных раком шейки матки	Контрольная группа	Р
	213 чел., 100%	421 чел., 100%	
Заболевания мочевыделительной системы	13,8%	7,4%	<0,05
Заболевания органов дыхания	12,6%	3,8%	<0,05
Эндокринная патология	21,7%	12,4%	<0,05
Частые инфекционные заболевания	18,6%	11,4%	<0,05
Сердечно-сосудистая патология	9,2%	11,3%	>0,05
Заболевания органов пищеварения	12,7%	13,8%	>0,05
Другие заболевания	11,4%	39,9%	<0,05

Особенностью медико-социальной характеристики женщин, имеющих рак шейки матки, явилась существенная распространенность среди них гинекологических заболеваний – 138 (64,9%) в основной группе против 165 (39,1%) в контрольной ( $p < 0,05$ ). У женщин больных раком шейки матки чаще наблюдались эрозия шейки матки – 37,4% (в контрольной группе – 17,9%,  $p < 0,05$ ), хронический эндоцервицит – 19,6% и 11,4% ( $p < 0,05$ ), миома матки – 7,6% и 3,8% ( $p < 0,05$ ), интраэпителиальная неоплазия шейки матки I–III степени – 45,8% и 0,8% ( $p < 0,05$ ), наличие вирусных инфекций гениталий – 15,6% и 3,2% соответственно,  $p < 0,05$  (табл. 16). Вирус папилломы человека в анамнезе отметили 17,5% респонденток основной группы и 3,7% – контрольной ( $p < 0,05$ ). Наличие вируса герпеса наблюдалось в 12,5% случаев среди больных раком шейки матки и в 4,2% среди контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Инфицированность цитомегаловирусом однозначно констатировал небольшой контингент опрошенных женщин – 1,8% и 1,9% соответственно ( $p > 0,05$ ).

В отношении других перенесенных гинекологических заболеваний достоверной разницы по рассматриваемым признакам между сравниваемыми группами выявлено не было.

Таблица 16

Перенесенные гинекологические заболевания у женщин в группе больных раком шейки матки и в контрольной группе

Показатели	Группа больных раком шейки матки	Контрольная группа	P
	213 чел., 100%	421 чел., 100%	
Эрозия шейки матки	37,4%	17,3%	<0,05
Хронический эндоцервицит	19,6%	11,4%	<0,05
Миома матки	7,6%	3,8%	<0,05
Воспалительные заболевания матки и придатков	29,4%	30,2%	>0,05
Вирусные инфекции гениталий	15,6%	3,2%	<0,05
Лейкоплакия шейки матки	2,1%	2,3%	>0,05
Интраэпителиальная неоплазия шейки матки	45,8%	0,8%	<0,05
Кисты или кистомы яичников	6,8%	7,2%	>0,05
Хронический кольпит	6,4%	6,9%	>0,05

Полостные операции в анамнезе по поводу заболеваний органов женской половой системы отметили 4,7% респонденток основной и 5,1% контрольной группы,  $p > 0,05$ . При рассмотрении фактора «количество беременностей в анамнезе» оказалось, что наибольший процент женщин основной группы имел от трех до четырех (81,7%), в то время как 79,6% контрольной группы имели от одной до двух беременностей. По количеству половых партнеров большинство женщин в сравниваемых группах отметили одного. Однако по количеству перенесенных в жизни абортс корреляционная связь между сравниваемыми группами оказалась сильной, а различия достоверными: среди респонденток исследуемой группы количество абортс больше трех отметили 87,3%, в то время как в контроле

основная часть опрошенных (56,7%) отметили один аборт. Выявлена бóльшая частота произведенного в возрасте до 18 лет первого аборта у женщин исследуемой группы (7,9%) по сравнению с контрольной (1,7%), что свидетельствует о достоверности различий по данному признаку ( $p < 0,05$ ).

Наличие циркумцизии в анамнезе у мужа отметили большинство респонденток из обеих групп (95,6% в основной группе и 94,8% в контрольной ( $p > 0,05$ )). Большинство женщин исследуемой группы отметили регулярную половую жизнь (82,9%), в то время как в контроле половая жизнь женщин была нерегулярной в 79,6% случаев ( $p < 0,05$ ).

Немаловажное значение среди факторов риска возникновения злокачественных опухолей женской половой сферы принадлежит таким факторам, как возраст появления либидо, характер либидо, характер менструации, наличие кровянистых патологических выделений в менопаузе.

Пониженное либидо отметили большинство женщин контрольной группы (76,8%), в то время как 85,8% респонденток исследуемой группы охарактеризовали имеющееся у них как либидо повышенное. Возраст появления либидо основная масса женщин больных раком шейки матки обозначили до 15 лет (54,2%), в контрольной же большинство (75,8%) назвали 16 лет и старше ( $p < 0,05$ ).

Скудный или, наоборот, обильный характер менструаций в анамнезе отметили 79,8% женщин больных раком шейки матки, в то время как большинство женщин контрольной группы (79,4%) имели умеренное количество выделяемой крови при менструации ( $p < 0,05$ ). Наличие кровянистых выделений в менопаузе отметили 77,4% больных раком шейки матки и 47,4% женщин группы контроля, что свидетельствует о достоверности в различиях между сравниваемыми группами по данному признаку ( $p < 0,05$ ).

При исследовании фактора «характер принимаемой пищи» было установлено, что число лиц, употребляющих в большей мере белковую

пищу, среди лиц сравниваемых групп было практически одинаковым (48,3% в группе больных раком шейки матки и 51,1% в контрольной группе ( $p>0,05$ )).

Правильная оценка роли тех или иных наследственных факторов риска имеет значение, когда речь идет о заболевании среди лиц более молодого возраста, то есть влияния наследственности в виде семейной предрасположенности к доброкачественным и злокачественным новообразованиям органов гинекологической системы, в том числе и шейки матки. Как фактор риска возникновения злокачественных новообразований шейки матки нами рассмотрен семейный онкологический анамнез. Из всех анкетированных больных наличие в их семье доброкачественных опухолевых заболеваний гинекологической системы отметили 7,1% (по отцовской линии – 2,6%, по материнской линии – 4,5%), злокачественных новообразований гинекологической системы – 3,0% (по отцовской линии – 1,9%, по материнской линии – 1,1%). Однако различия между группами не являлись достоверными, так как и в контрольной группе был отмечен наследственный фактор: в 4,9% случаев по наличию доброкачественных опухолевых заболеваний гинекологической системы среди родственников и в 3,2% – по наличию злокачественных опухолей гинекологической системы в семье ( $p>0,05$ ).

В связи с тем, что факторы риска возникновения заболевания действуют в совокупности, необходимо было оценить их естественные связи. Для этого в работе применен метод многомерного шкалирования. Анализ данных блока «Неблагоприятные факторы возникновения рака шейки матки» был начат с проведения многомерного шкалирования, первой задачей которого было выявление групп наиболее тесно коррелированных факторов. Многомерное шкалирование выступает аналогом факторного анализа. Результаты проведенного многомерного шкалирования позволили выделить три основные группы достаточно тесно коррелированных факторов.

Первую группу образовали семь факторов: характер менструации (Ф12), кровянистые выделения в менопаузе (Ф15), возраст появления либидо (Ф16), возраст начала половой жизни (Ф18), количество беременностей (Ф22), количество аборт (Ф24), возраст женщины при первом аборте (Ф25).

Во вторую группу нами включены пять факторов: возраст начала менструации (Ф8), характер либидо (Ф17), регулярность половой жизни (Ф20), рождение крупного плода (Ф26), травма шейки матки при родах (Ф27).

Третью группу составили шесть факторов: возраст женщины при первых родах (Ф23), хронический эндоцервицит (Ф30), вирусные инфекции гениталий (Ф31), эрозия шейки матки (Ф32), миома матки (Ф38), эндокринная патология (Ф42).

Результаты многомерного шкалирования и кластерного анализа дают возможность выделения показателей вышеперечисленных групп и позволяют рассматривать положение о совокупном действии факторов. При этом важным представляется количественно оценить совокупный эффект факторов. Для каждой из трех групп были вычислены значения показателей линейных комбинаций. Это позволило сравнить исследуемую (основную) и контрольную группы с учетом естественной и индивидуальной изменчивости по средним значениям измерений. Для решения этой задачи был применен однофакторный дисперсионный анализ линейных комбинаций по трем группам факторов риска.

По результатам выполненного анализа можно отметить, что имеются межгрупповые различия. Так, по первому измерению в первом блоке доля изменчивости между контрольной и опытной группами в общей дисперсии составила 29,6%, индивидуальная дисперсия – 70,4%, по первому измерению в третьей группе между контрольной и опытной группами – 31,2%, индивидуальная изменчивость – 68,8%, по второму измерению во втором блоке соответствующие показатели составили 16,4% и 83,6%.

Проведенный дисперсионный анализ изменчивости значений линейных комбинаций по трем группам факторов риска констатировал во всех случаях статистически достоверные межгрупповые различия. По третьему блоку различия найдены по первому измерению, по первому и второму блокам – по второму измерению.

Несмотря на то, что в каждой из трех выделенных групп показатели коррелированы, то есть они действуют в совокупности и их эффект значительный, трудно утверждать, что они в равной мере эффективны как факторы, оказывающие влияние на возникновение изучаемого заболевания. В связи с этим необходимо было оценить их относительные вклады в совокупное действие. Эта задача решена с помощью метода многомерного шкалирования. При этом проведено сопоставление вкладов отдельных показателей в линейные комбинации-измерения. В таблице 17 представлены полученные результаты вычислений.

Таблица 17

Вклады трех блоков факторов риска (показателей) в измерения

Первый блок показателей		Второй блок показателей		Третий блок показателей	
показатель	второе измерение	показатель	второе измерение	показатель	первое измерение
Ф12	0,75	Ф8	0,04	Ф23	1,08
Ф15	-0,39	Ф17	0,18	Ф30	1,02
Ф16	0,99	Ф20	-0,32	Ф31	-0,87
Ф18	1,02	Ф26	-0,74	Ф32	-0,05
Ф22	0,14	Ф27	0,19	Ф38	-0,44
Ф24	-0,86			Ф42	0,76
Ф25	-0,16				

Из показателей первого блока значительный вклады в линейную комбинацию вносят Ф18 (возраст начала половой жизни) и Ф24(количество аборт). Из второго блока: Ф26 (рождение крупного плода) и Ф27 (травма шейки матки при родах). Из третьего блока: Ф23 (возраст женщины при первых родах) и Ф31 (вирусные инфекции гениталий).

По результатам проведенной сравнительной оценки вкладов в комплекс признаков включены шесть медико-социальных показателей, которые образуют информативный комплекс: Ф18 (возраст начала половой жизни), Ф23 (возраст женщины при первых родах), Ф24 (количество абортов), Ф26 (рождение крупного плода), Ф27 (травма шейки матки при родах), Ф31 (вирусные инфекции гениталий).

Определить информативный комплекс показателей не означает решить задачу прогнозирования возникновения рака шейки матки. Полное решение этой задачи предполагает возможность расчета некоторого простого, но объективного количественного показателя, по величине которого практический врач мог бы отнести пациентку к группе риска. При разработке такого коэффициента мы опирались на значительный объем выборок из основной и контрольной групп (213 и 421 соответственно).

После того как факторы риска получили численное выражение, то есть осуществлен переход от признаков в номинальных шкалах к количественным признакам, проблема прогноза рака шейки матки была переведена в классическую задачу дискриминантного анализа. Дискриминантный анализ исследуемой (основной) и контрольной групп обследуемых, выполненный на информативном комплексе из шести показателей, выявил надежное разделение групп (критерий хи-квадрат 3,01, число степеней свободы 9, вероятность нуль-гипотезы, свидетельствующей об отсутствии межгрупповых различий ( $p < 0,05$ )).

Таким образом определен вклад информативных неблагоприятных факторов в оценку риска заболевания раком шейки матки (табл. 18).

Вклад неблагоприятных факторов в оценку риска  
заболевания раком шейки матки

Показатель модальности	Вклад в оценку риска РШМ	Пациентка А. из исследуемой (основной) группы	Пациентка Я. из контрольной группы
Ф18 – возраст начала половой жизни			
1 – до 16 лет	2,9	2,9	
2 – 17–18 лет	2,1		
3 – 19 лет и старше	1,8		1,8
4 – не было половой жизни	1,6		
Ф23 – возраст женщины при первых родах			
1 – до 17 лет	2,7		
2 – 18–19 лет	2,5	2,5	
3 – 20–29 лет	1,9		1,9
4 – 30–39 лет	1,7		
5 – 40 лет и старше	0,4		
6 – родов не было	0,3		
Ф24 – количество аборт			
1 – 1–2	1,2		
2 – 3–5	1,5		1,5
3 – 6–9	2,1	2,1	
4 – 10 и более	2,3		
5 – абортов не было	1,1		
Ф26 – рождение крупного плода			
1 – да	1,4	1,4	
2 – нет	1,0		1,0
Ф27 – травма шейки матки при родах			
1 – да	1,5	1,5	
2 – нет	0,9		0,9
Ф31 – вирусные инфекции гениталий			
1 – вирус папилломы человека	1,7	1,7	
2 – вирус герпеса	1,2		
3 – цитомегаловирусная инфекция	1,1		
4 – вирусной инфекции не выявлено	0,8		0,8

Дискриминантная функция для определения риска заболевания раком шейки матки имеет следующий вид:

$$DF = -0,36 (\Phi18) - 0,15 (\Phi23) - 0,24 (\Phi24) - 0,34 (\Phi26) - 0,18 (\Phi27) - 0,52 (\Phi31) + 2,99$$

Средняя ошибка уравнения 4,8%.



При подстановке факторов каждого из показателей обследуемой в полученную функцию были вычислены значения для каждой женщины в исследуемой и контрольной группах. Среднее значение дискриминантных функций в этих группах имели разный знак: для контрольной группы среднее значение было положительным, для основной группы – отрицательным. Если результатом вычислений оказывается отрицательное число – риск возникновения рака шейки матки имеет место. Если положительное – риск отсутствует.

Алгоритм расчета прогноза риска заболевания раком шейки матки обследуемой на основе показателей предполагает следующий порядок процедур:

1. Оценку обследуемой женщины по информативному комплексу показателей.

2. Вписывание вкладов этих показателей в прогноз риска заболевания раком шейки матки в предлагаемую таблицу.

3. Умножение вкладов на уже установленные коэффициенты дискриминантной функции.

4. Суммирование полученных произведений и вычисление искомого числа.

Примеры вычисления значения дискриминантной функции (DF) для двух обследуемых пациенток из основной и контрольной групп для определения риска заболевания раком шейки матки по комплексу факторов представлены в таблице 19.

Значения дискриминантной функции для двух женщин из исследуемой и контрольной групп

Обследуемая А. из основной группы				Обследуемая Я. из контрольной группы			
Признак	Вклад в оценку риска РШМ	Коэффициент	Произведение	Признак	Вклад в оценку риска РШМ	Коэффициент	Произведение
Ф18	2,9	-0,36	-1,044	Ф18	1,8	-0,36	-0,648
Ф23	2,5	-0,15	-0,375	Ф23	1,9	-0,15	-0,285
Ф24	2,1	-0,24	-0,504	Ф24	1,5	-0,24	-0,360
Ф26	1,4	-0,34	-0,476	Ф26	1,0	-0,34	-0,340
Ф27	1,5	-0,18	-0,270	Ф27	0,9	-0,18	-0,162
Ф31	1,7	-0,52	-0,884	Ф31	0,8	-0,52	-0,416
Сумма произведений плюс константа (2,99) – значение дискриминантной функции			-0,563 риск РШМ имеет место	Сумма произведений плюс константа (2,99) – значение дискриминантной функции			+0,779 риск РШМ отсутствует

В результате проведенного исследования подтверждена важная роль экзогенных и эндогенных факторов в этиологии рака шейки матки, характерных для женского населения Чеченской Республики (возраст начала половой жизни, возраст женщины при первых родах, количество аборт, рождение крупного плода, травма шейки матки при родах, вирусные инфекции гениталий).

Полученный алгоритм расчета риска может быть использован для определения индивидуальной оценки и прогнозирования риска заболевания раком в условиях первичного звена медико-санитарного помощи. Для внедрения этого метода в работу практического здравоохранения Республики Чечня врачами первичного звена (терапевты, акушеры-гинекологи, общей практики), средним медицинским персоналом (смотровых кабинетов, кабинетов доврачебного приема, фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов), а также на одном из этапов проведения диспансеризации населения (профилактическое консультирование) разработана удобная для применения

карта индивидуального прогнозирования риска заболевания раком шейки матки (см. заключение).

Таким образом, при осуществлении диспансеризации, профилактических осмотров и скринингового обследования населения с целью ранней диагностики предраковой патологии и рака шейки матки и повышения эффективности этих мероприятий большое значение имеет выделение группы повышенного риска заболевания с использованием разработанной карты индивидуального прогнозирования. Затем проводится углубленное обследование в этой группе пациентов высококвалифицированными специалистами (акушеры-гинекологи, онкологи) с применением высокоинформативных дорогостоящих методов исследования (кольпоскопия, цитологическое, гистологическое, иммуноморфологическое исследования, опухолевые маркеры, КТ, МРТ, УЗИ и др.).

Проведение углубленного обследования не всей популяции населения, а только среди контингента повышенного онкологического риска имеет большое экономическое значение и позволяет рационально использовать ограниченный кадровый потенциал здравоохранения и значительно сокращает использование дорогостоящих высокоинформативных методов диагностики этого заболевания.

## Глава 5.

# РОЛЬ САМОЗАБОРА ВЛАГАЛИЩНОГО СОДЕРЖИМОГО В ПОВЫШЕНИИ ОХВАТА ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СКРИНИНГОМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

### 5.1. Природно-демографическая характеристика территории Чеченской Республики

Учитывая вышеприведенное в рамках изучаемой проблемы в Чеченской Республике, констатируем, что большое значение имеет изучение онкоэпидемиологических особенностей распространенности заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных новообразований шейки матки с учетом природно-экологических, медико-географических и демографических условий для совершенствования организации оказания медико-санитарной и специализированной помощи этой категории больных.

Чеченская Республика является субъектом Российской Федерации и входит в состав Северо-Кавказского Федерального округа, занимая территорию 16,1 тыс. км<sup>2</sup> (2,7% от всей площади СКФО). Расположенная в юго-восточной части Северного Кавказа, она почти равноудалена как от экватора, так и от Северного полюса. Численность населения на 01.01.2016 г. составила 1 349,2 тыс. человек (мужское население 659,8 тыс., женское население 689,4 тыс.). Главный транспортный коридор – автотрасса Ростов–Баку. Территория республики насыщена объектами дорожной инфраструктуры. Густота железнодорожных путей общего пользования 178 км/10 тыс. км<sup>2</sup>, густота автомобильной сети – 201 км/1000 км<sup>2</sup>.

Республика расположилась от снежных вершин Главного Кавказского хребта до обширных равнин Терско-Кумской низменности. Половина площади Чеченской Республики занята низменностями и равнинами высотой до 300 м над уровнем моря, более 30% приходится на возвышенности и

низкие горы (от 300 м до 1 700 м) и около 8% на высокогорье (выше 2 400 м над уровнем моря).

По геологическому строению и характеру рельефа территория Чеченской Республики делится на Терско-Кумскую низменность и Терско-Кумскую возвышенность, составляющие четыре природные зоны – равнинную, предгорную, горную, высокогорную. Все зоны характеризуются особенностями климата, почвы, растительности и животного мира, определяющими условия проживания и хозяйственной деятельности населения. Каждая включает по пять административных районов (рис. 9).

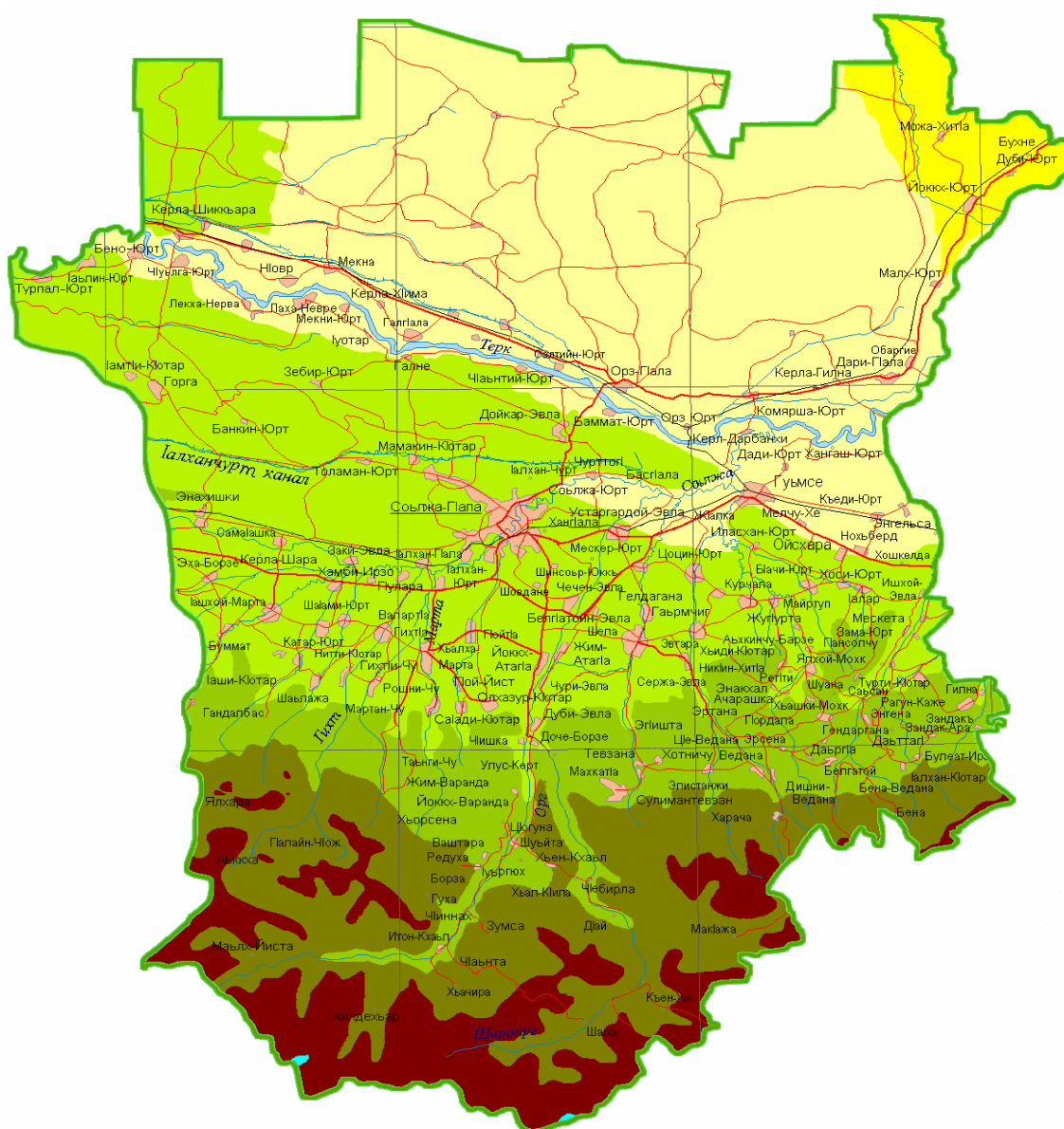


Рис. 9. Административное районирование территории Чеченской Республики

Комплексная оценка социальной и экологической обстановки учитывает оценку демографических показателей, изменение уровня заболеваемости и смертности населения от изучаемой локализации рака. Территориальная распространенность новообразований шейки матки определяется комплексом факторов, среди которых значительную роль имеют демографические процессы.

Таблица 20

Особенности географических и демографических условий Чеченской Республики

№	Территория	Размеры территории		Женское население, тыс. чел (2015)	Плотность насел., чел/км <sup>2</sup>	Число населенных пунктов	Расстояние до г. Грозного, км	Виды связи
		площадь, км <sup>2</sup>	протяженность, км					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Чеченская Республика	16 173	З-В 150,0 С-Ю 170,0	696,440				
Города								
1	Грозный	360,78		143,317				аэропорт, ж/д, п/о*
2	Аргун	130,21		17,672			17	автотранспорт, 7 п/о
3	Гудермес	92,00				7	50	аэропорт 50 км. ж/д 1 км, п/о
Равнинная зона, районы								
1	Наурский	2204,32	40,0x60,0	31,594	24,7	29	100	автотранспорт, ж/д 22 км.
2	Шелковской	3000,10	55,0x96,0	29,712	18,5	20	70	автотранспорт, 10 п/о ж/д
3	Надтеречный	955,45	29,2x50,5	21,180	60,0	12	80	автотранспорт, ж/д, 25 км
4	Грозненский	1236,26	58,4x78,2	65,768	79,0	38	25	п/о, ж/д 178 км, автотранспорт

5	Гудермесский	728,23	170	69,452	117,0	20	50	автотранспорт, аэропорт 51 км, ж/д 50 км, п/о 1 км
Предгорная зона, районы								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Курчалоевский	417,86	33,0x29,0	68,660		20	42	автотранспорт, ж/д 20 км
2	Ножай-Юртовский	628,81		28,623	74,41	53	100	автотранспорт, ж/д
3	Сунженский	368,53	25,0x10,0	11,862	63,2	2	43	автотранспорт, п/о
4	Урус-Мартановский	1138,81	31,0x36,0	68,798	185,9	11	20	автотранспорт, п/о
5	Шалинский	598,89	36,0x31,0	1,473	178,8	9	70	автотранспорт, п/о
Горная зона, районы								
1	Ачхой-Мартановский	753,21	63,0x29,0	21,589	60	12	34	автотранспорт, п/о
2	Веденский	940,24	40,0x48,0	9,808	24	50	65	автотранспорт, п/о
3	Итум-Калинский	1245,92	60,0x40,0	2,687	5,1	284	73	маршрут. такси, п/о
4	Шаройский	589,26	66,0x69,0	31,312	5,7	11	73	маршрут. такси, п/о
5	Шатойский	876,26	38,2x42,4	3,841	21,1	31	56	автотранспорт, п/о

\*п/о – почтовое отделение

Так, согласно данным таблицы 20, районы, расположенные в различных природных зонах, отличаются размерами территорий, плотностью заселения, количеством населенных пунктов, расстоянием от г. Грозного, в котором находятся крупные медицинские организации и республиканский онкологический диспансер. В неблагоприятных условиях находятся предгорные районы, в которых самая высокая плотность населения – Урус-Мартановский и Шалинский районы (185,9 и 178,8 человек на 1 км<sup>2</sup>). В

горной зоне районы находятся в еще более неблагоприятных условиях. В Итум-Калинском районе с самой большой площадью территории (127 690 км<sup>2</sup>) плотность населения наименьшая в республике – 5,1 чел/км<sup>2</sup>, а расстояние до центра – 73 км. Шаройский район с такими же условиями и плотностью населения (5,7 чел/км<sup>2</sup>), расстояние до г. Грозного – 70 км. Основным транспортом, связывающим эти районы с республиканским центром, является только маршрутное такси.

В республике на 2016 г. имелись все виды медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи и онкологической службы (табл. 21). Это один республиканский онкологический диспансер на 250 коек и республиканская клиническая больница, одна городская больница в г. Аргуне, 12 ЦРБ, семь смотровых кабинетов и три онкологических кабинета (в Гудермесском, Урус-Мартановском и Шалинском районах. Укомплектованность врачами-онкологами 21,4%).

Таблица 21

Сеть медицинских организаций Чеченской Республики на 2016 г.

Территория	РКБ	ГБ	Онкодиспансер	ЛПУ	ЛДЦ	ЦРБ	Амбулатория	ДБ	Участковая больница	РБ	ФАП	Населенные пункты	Райполиклиника	Онкокабинет	Смотровой кабинет
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ЧР	1	1	1	4	5	12	6	8	11	3	8		10		7
г. Грозный	1		1	18	8										7
г. Аргун		1						1				1			
Наурский						1	9				15	21			
Шелковской						1	3		1		14	20			
Надтеречный						1	1			4	7	12			
Грозненский						1	6		5		21	38			
Гудермесский												20		1	
Курчалоевский				1		1	7		2		10	20			
Н.-Юртовский				42		1	1				3	53			
Сунженский				2				1			1	2			
У.-Мартановский						1	7		3		6	11	1	1	



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Шалинский						1	7			2	1	9		1	
Ачхой-Мартановский						1	7				7	12	1		
Веденский										3	17	50	6		
Итум-Калинский						1						28			
Шаройский						1	4					11	1		
Шатойский						1					16	31	1		

На 2018 г. в республике создано и функционирует 25 смотровых кабинетов, 9 из которых находятся в г. Грозном и один в г. Аргуне. Онкологические кабинеты созданы и функционируют в 12 районах республики (укомплектованность врачами-онкологами составила 85,7%).

## 5.2. Демографическая ситуация в Чеченской Республике

В республике численность населения изменилась с 1 238 452 в 2008 г. до 1 394 172 в 2015 г., в г. Грозном – с 231 215 до 287 410 человек соответственно. В послевоенные годы быстрее увеличилась численность населения в населенных пунктах равнинной зоны: так, в Гудермесском районе численность увеличилась с 121 446 в 2008 г. до 141 240 человек в 2015 г. В целом сельское население с 2008 по 2015 гг. увеличилось с 965 470 до 1 071 024 человек, в горном Шаройском районе – с 2 347 до 3 082, а в Итум-Калинском количество населения снизилось с 6 677 до 6 163 человек.

Женщины на 2015 г. составили 689 440 человек (49,5% от общего населения), женщины фертильного возраста – 351 587 человек (50,9% от общего числа женского населения), а в таких горных районах, как Шаройский 1 473 (779) и Итум-Калинский – 2 687 (1 377) соответственно (табл. 22).

Численность женского населения Чеченской Республики по населенным пунктам на 01.01.2015 г. (абсолютное значение)

Районы	Численность женского населения	В том числе		
		женщины фертильного возраста	удельный вес (%) в численности женского населения	от 50 лет и старше
Ачхой-Мартановский	43 655	21 589	49,5	8 513
Веденский	19 795	9 808	49,5	3 966
Грозненский (сельский)	65 768	32 626	49,6	13 278
Гудермесский	69 452	34 109	49,1	13 431
Итум-Калинский	2 687	1 377	51,2	533
Курчалоевский	62660	31 336	50,0	7 631
Надтеречный	21 180	14083	50,0	6 264
Наурский	31 594	15 086	47,7	6 855
Ножай-Юртовский	28 623	14 493	50,6	4 718
Сунженский	11 862	5 808	49,0	2 564
Урус-Мартановский	68 798	32 840	47,7	11 251
Шаройский	1473	779	52,9	279
Шалинский	63 578	31 312	49,2	10 685
Шатойский	7 614	3 841	50,4	1 487
Шелковской	29 712	14 628	49,2	5 841
<b>Село</b>	<b>528 451</b>	<b>263 715</b>	<b>49,3</b>	<b>97 296</b>
г. Аргун	17 672	8 133	46,0	2 529
г. Грозный	143 317	79 739	55,6	23 346
<b>Республика ЧР</b>	<b>689 440</b>	<b>351 587</b>	<b>51,0</b>	<b>123 171</b>

Основные демографические показатели Чеченской Республики представлены в таблице 23. Так, рождаемость в 2015 г. в республике составляла 21,7 на 1 000 населения, в сельской местности – 22,6; смертность – 4,8 и 4,7 соответственно. В целом естественный прирост населения в Чеченской Республике составил 16,9, в сельской местности – 17,9. А на отдельных территориях этот показатель в 2015 г. колебался от 11,5 в Наурском районе до 25,2 в Гудермесском.

Основные демографические показатели  
Чеченской Республики на 01.01.2015 г.

Районы	Численность населения (чел.)	На 1 000 населения			Младенческая смертность (на 1 000 родившихся)
		рождаемость	смертность	естественный прирост	
Ачхой-Мартановский	85 905	20,2	4,7	15,5	16,3
Веденский	39 173	17	5,3	11,7	31,2
Грозненский (сельский)	12 757	20,9	5,4	15,5	24,6
Гудермесский	141 240	30	4,8	25,2	21,1
Итум-Калинский	6 163	18,7	0,0	18,7	0
Курчалоевский	124 476	23,5	3,1	20,4	23,9
Надтеречный	61 868	20,8	6,1	14,7	22,2
Наурский	58 755	15,9	4,9	11,0	23,9
Ножай-Юртовский	56 296	23,4	4,5	18,9	29,9
Сунженский	22 711	17,8	5,5	12,3	12,5
Урус-Мартановский	137 562	25,2	5,0	20,2	25,8
Шаройский	3 082	13,6	0,0	13,6	0
Шалинский	128 183	22,7	4,8	17,9	24,1
Шатойский	18 852	16,3	3,8	12,5	19
Шелковской	59 701	21	4,7	16,3	12,3
<b>Село</b>	<b>1 071 024</b>	<b>22,6</b>	<b>4,7</b>	<b>17,9</b>	
г. Аргун	35 738	28,7	5,0	23,7	13,2
г. Грозный	287 410	23,7	5,1	18,6	11,9
<b>Всего по ЧР</b>	<b>1 394 172</b>	<b>21,7</b>	<b>4,8</b>	<b>16,9</b>	<b>12,0</b>

### 5.3. Совершенствование скрининга рака шейки матки в Чеченской Республике

Вышеописанные особенности географических, природных, демографических условий и проживания населения в республике свидетельствуют о том, что все они взаимосвязаны и имеют большое значение в его жизнедеятельности и состоянии здоровья.

Изучение условий жизни населения, возможностей быстрого обращения в медицинские учреждения, особенно в смотровые кабинеты, которых до 2012 г. не было ни в одном районе и даже в городах республики (25 смотровых кабинетов создано только к 2018 г.), учет особенностей национального менталитета послужили основой поиска решения главной

задачи: повышение охвата женского населения скринингом, его точности, совершенствование методов диагностики с целью увеличения уровня выявления предраковых заболеваний и ранних форм рака шейки матки.

Учитывая приведенные выше причины недостаточного охвата профилактическими осмотрами, следует считать актуальной разработку такой программы скрининга злокачественных новообразований шейки матки, которая бы обеспечила решение этой задачи. В этом плане рационально использование метода самостоятельного забора биологического материала (влагалищного отделяемого) для ВПЧ-тестирования в комплексе с цитологическим исследованием, который значительно повышает уровень охвата женского населения скрининговым обследованием [164; 240; 303].

В связи с тем, что основным этиологическим фактором в канцерогенезе рака шейки матки является ВПЧ, нами при проведении скрининга был использован метод самостоятельного взятия влагалищного содержимого для выявления ВПЧ-инфицированности и цитологического исследования (методом жидкостной цитологии) среди женщин сельских населенных пунктов горных районов Чеченской Республики. Выбор этого метода был осуществлен с учетом национальных особенностей, поведенческого фактора и возможностей оказания акушерско-гинекологической помощи в республике.

С этой целью для исследования в период 2019 г. нами были выбраны два сельских горных района республики – Итум-Калинский и Шаройский, с большой удаленностью от республиканского центра (г. Грозный) – 73 и 70 км и низкой плотностью заселения – 5,1 и 5,7 чел./км<sup>2</sup> соответственно. Численность женского населения в этих районах составила 4 521 человек.

В целях подготовки к участию в предстоящем обследовании за две недели до начала акции медицинскими работниками проводилась активная санитарно-просветительная работа. Она заключалась в информировании о роли профилактических осмотров в ранней диагностике предраковой

патологии, рака шейки матки и ВПЧ в возникновении и развитии этих заболеваний. Врачи акушеры-гинекологи ЦРБ, онкологи республиканского онкологического диспансера и средние медицинские работники фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов были заранее подготовлены к проведению скрининга. В результате организованы подворовые обходы, беседы, распространение листовок с информацией о значимости предстоящей акции. Широко использовались возможности местных СМИ – телевидения, радио и газет. Всем женщинам этих населенных пунктов, принимающим участие в скрининговом обследовании, выдавали специально разработанные документы: Информированное согласие на участие в программе скрининга и Инструкцию по технике проведения самостоятельного взятия влагалищного содержимого для цитологического исследования и ВПЧ-тестирования (см. гл. 2).

На следующий день после самостоятельного взятия влагалищного содержимого женщины приносили пробирки с биологическим материалом в фельдшерский или фельдшерско-акушерский пункт своего населенного пункта, сотрудник которого доставлял их в республиканский онкологический диспансер (г. Грозный). Кроме того, для установления среди обследуемых лиц особенностей поведенческого фактора, менструальной, детородной функций и других, повышающих риск заболевания раком шейки матки, средними медицинскими работниками проводилось их анкетирование. С этой целью нами была разработана специальная анкета (см. гл. 2).

В программе скринингового обследования приняли участие 1 803 женщины. Возраст обследуемых от 25 до 65 лет, средний возраст  $42,5 \pm 0,6$  года. Распределение по возрастным группам в исследовании было следующим: 25–30 лет – 21,5%, 31–35 – 14,1%, 36–40 – 12,0%, 41–45 – 14,0%, 46–50 – 13,0%, 51–55 – 11,0%, 56–60 – 8,4%, 61–65 лет – 6,0%. Наибольшая часть обследуемых – 1 084 (60,1%) – была в возрасте от 25 до 45 лет, то есть репродуктивного возраста. Охват женского населения

скрининговым обследованием в возрастной группе 25–65 лет среди жительниц Итум-Калинского и Шаройского районов составил 79,2%.

Анализ анкетных данных женщин, принявших участие в скрининге, позволил установить ряд особенностей.

**Менструальная функция.** У большинства обследуемых – 1 691 (93,8%), принявших участие в скрининге, менструации начались в возрасте 11–15 лет. Средний возраст начала менструации 12,2 года. Позднее начало менструации было у 112 (6,2%). На момент обследования регулярный менструальный цикл был у 899 (86,4%) человек из 1 040 менструирующих женщин. Остальные имели нарушения менструального цикла, среди которых наиболее часто наблюдались нерегулярные менструации с задержкой 8–42 дня. В менопаузе и постменопаузе было 763 женщины (42,3% от всех обследуемых).

**Особенности сексуального поведения.** Учитывая значимую роль ВПЧ в патогенезе интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки, был выполнен анализ особенностей полового поведения обследуемых. Возраст начала половой жизни составил от 13 до 25 лет. Средний возраст  $17,5 \pm 0,8$  лет. Раннее начало половой жизни (до 18 лет) отмечено у 438 (24,3%) обследуемых. Число половых партнеров составило от одного до семи. У 1 303 (72,3%) – один половой партнер, у 234 (13,0%) – два партнера, у 266 (14,7%) – три и более.

**Репродуктивная функция.** Проведенный анализ состояния репродуктивной функции обследуемого контингента показал следующее (табл. 24): среди 1 803 обследуемых нерожавших было 117 (6,5%), имеющих одни роды в анамнезе – 388 (21,5%), до трех – 956 (53,0%), до пяти – 310 (17,2%), шесть и более родов – 32 (1,8%).

## Состояние репродуктивной функции обследуемых женщин

№ п/п	Количество родов	Н в группе обследуемых	% от обследуемых	Н в группе ВПЧ-инфицированных	% от группы ВПЧ-инфицированных
1	не было	117	6,5	31	8,6
2	одни	388	21,5	62	17,3
3	до 3	956	53,0	170	47,4
4	до 5	310	17,2	89	24,8
5	до 6 лет	32	1,8	7	1,9
6	всего	1 803	100	359	100

**Анализ состояния профилактического обследования женского населения в анамнезе.** Среди 1 803 женщин только 1 076 (59,7%) проходили обследование в разные сроки в смотровом кабинете или у врача акушера-гинеколога до начала включения их в проводимое скрининговое исследование (табл. 25). Так, в течение года прошли обследование и цитологическое исследование с целью диагностики предраковой патологии и рака шейки матки 343 (19,0%) женщины от всех обследуемых, в течение трех лет – 354 (19,7%), пяти – 298 (16,5%), шести лет – 81 (4,5%). Не проходили обследование более шести лет 727 (40,3%) женщин.

Таблица 25

## Обследование в смотровом кабинете или у врача акушера-гинеколога в период до проводимого скрининга

Частота обследования	Н обследуемых	% от обследуемых
всего прошли	1 076	59,7
в течение года	343	19,0
в течение 3 лет	354	19,7
в течение 5 лет	298	16,5
в течение 6 лет	81	4,5

**Результаты цитологического исследования.** Самостоятельное взятие материала после проведения инструктажа по его забору женщина проводила в домашних условиях, используя устройства Qvintip. Полученный биологический материал использовался не только для выполнения ВПЧ-

тестирования, но и для цитологического исследования (с помощью метода жидкостной цитологии) всего контингента женщин, включенных в скрининговое исследование.

В результате проведенного исследования с помощью метода жидкостной цитологии была выявлена следующая патология: ASCUS (атипические клетки) – у девяти обследуемых, LSIL (интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения низкого риска) – у двух, HSIL (интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения высокого риска) – у трех, SCC (плоскоклеточная карцинома) – у двух, AIS (аденокарцинома) – у одной обследуемой.

**Особенности ВПЧ-инфицированности.** Из 1 803 обследуемых выявлены 359 (21,3%) женщин, инфицированных ВПЧ ВОР. Необходимо отметить, что в группе риска из 359 женщин, инфицированных ВПЧ ВОР, чаще встречались нерожавшие (31 человек (8,6%) и 117 (6,5%) соответственно), в сравнении с общим числом женщин, принявших участие в скрининге. У женщин, не проходивших обследование в смотровом кабинете (до включения в программу скрининга) шесть и более лет, процент инфицированности ВПЧ был выше чем в группе, проходивших обследование в разные сроки (27,9% и 14,6% соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

Среди обследуемого женского населения горной сельской местности Чеченской Республики процент инфицированности ВПЧ был значительно ниже, чем в мире. Так, по данным научной литературы, около 30% населения инфицировано этим вирусом [7; 131; 142; 173; 243; 284; 293; 294]. У молодых женщин в возрасте до 25 лет частота инфицированности ВПЧ при отсутствии клинических проявлений составляет 40–80%, а вероятность персистенции инфекции – от 80 до 90% [73; 89; 168].

Основными факторами риска инфицирования ВПЧ являются: раннее начало половой жизни; частая смена половых партнеров как женщиной, так и мужчиной; инфекции, передающиеся половым путем. В Чеченской Республике



указанные факторы встречаются реже в связи с особенностями полового поведения и менталитета обследуемого контингента женского населения. Этим и объясняется более низкий процент инфицированности ВПЧ. Для сравнения – в исследовании, проведенном З.М. Гатагажевой, З.Х. Узденовой, О.В. Зеленовой, в Республике Ингушетия (2019) среди обследуемых с использованием метода самозабора инфицированность 14 типами ВОР ВПЧ была еще ниже и составила 10,7%. Это также может быть связано с особенностями полового и национального поведения населения Республики Ингушетия.

В результате проведенного скрининга женского населения отдаленных горных сельских районов Чеченской Республики было диагностировано 359 ВПЧ-инфицированных женщин, среди которых 17 с цитологической патологией. Они составили группу риска заболевания раком шейки матки. Пациенты из группы риска прошли углубленное обследование у онкогинеколога на базе республиканского онкологического диспансера (классическое цитологическое исследование клеточного материала, полученного с поверхности влагалищной порции шейки матки и цервикального канала традиционным способом, и расширенная кольпоскопия).

С помощью традиционного цитологического исследования диагностировано: ASCUS – в шести случаях, LSIL – в трех, HSIL – в 11, SCC – в двух, AIS – в одном случае.

По результатам кольпоскопии установлены следующие диагнозы: эктопия эпителия – в 112 случаях, йоднегативная зона – в 54, зона незавершенной трансформации – в 124, полип цервикального канала – в двух, рубцовая деформация шейки матки – в восьми, лейкоплакия – в 14, рак (подозрение на рак) – в двух случаях. У 64 обследуемых (17,0%) патологии диагностировано не было.

Таким образом, предраковая патология и рак шейки матки в группе 1 803 обследуемых при использовании способа самозабора влагалищного

содержимого методом жидкостной цитологии были диагностированы в 17 случаях, а в группе риска, состоящей из 359 женщин (после проведения углубленного обследования) традиционным цитологическим методом – в 23 случаях (табл. 26).

Таблица 26

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

При использовании метода самозабора биологического материала (влагалищного содержимого) диагностика атипических клеток была выше, чем при использовании традиционного метода получения клеточного материала для цитологического исследования в 1,5 раза (9 и 6 соответственно). Интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения высокой и низкой степени при использовании самозабора влагалищного материала методом жидкостной цитологии были верифицированы в 2,8 раза меньше, чем при традиционном (5 и 14 случаев соответственно). Частота диагностики рака шейки матки была одинаковой среди двух методов цитологической диагностики – у трех обследуемых (плоскоклеточный рак – два, аденокарцинома – один случай).

Различия в уровне диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в сравниваемых цитологических методах можно объяснить тем, что при традиционном цитологическом исследовании материал получали только

у обследуемых, относящихся к группе риска, а не у всех женщин, проходящих скрининг. При самостоятельном заборе влагалищного содержимого клеточный материал берется самостоятельно женщиной из влагалища, а при традиционном способе забор материала производится прицельно из влагалищной порции и цервикального канала – с использованием специальных одноразовых инструментов медицинским работником. Нередко встречаются случаи цервикального поражения шейки матки (интраэпителиальные неоплазии, эндофитная форма рака и др.), особенно при начальных формах опухолевого процесса, и клеточный материал, содержащий патологические клетки эндоцервикса, при использовании метода самостоятельного забора может быть получен не во всех случаях. Но при этом необходимо отметить следующую закономерность: даже при отсутствии изменения в цитограмме (метод самозабора) при наличии опухолевого процесса ВПЧ-тест в 100% был положительным.

Результаты проведенного гистологического исследования биопсийного материала шейки матки были следующими: псевдоэрозия – в 108 случаях, лейкоплакия – в шести, полипы цервикального канала – в двух, LSIL – в шести, HSIL – в 15 (в том числе один случай *carcinoma in situ*), плоскоклеточный ороговевающий рак – в двух и один случай аденокарциномы. Таким образом, диагностировано 24 случая предраковой патологии и рака шейки матки (21 интраэпителиальное плоскоклеточное повреждение низкого и высокого риска (в том числе один случай *carcinoma in situ*), три случая инвазивного рака).

При сопоставлении результатов цитологического и гистологического исследований выявлено по два случая ложноположительных результатов при использовании метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического исследования; шесть ложноотрицательных – при

самозаборе влагалищного содержимого и четыре – при традиционном цитологическом исследовании (табл. 27).

Таблица 27

Ложные результаты цитологических исследований: жидкостная цитология в группе скрининга (способ самозабора) и традиционный цитологический метод в группе риска в сравнении с гистологическим исследованием

Результат исследования	Жидкостная цитология (способ самозабора, 1 803 женщины)	Традиционное цитологическое исследование (группа риска 359 обследуемых)
ложноположительный	2	2
ложноотрицательный	6	4

Среди пациентов с выявленным раком шейки матки для определения поражения лимфатических узлов и степени распространенности опухолевого процесса по показаниям выполнялись следующие инструментальные обследования: гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. Всем обследуемым проводилось ультразвуковое исследование, компьютерная томография с контрастированием органов малого таза и брюшной полости и др.

В результате комплексного инструментального и лабораторного обследований у 359 пациенток были диагностированы следующие патологии:

**заболевания вульвы:** лейкоплакия – у трех обследуемых;

**заболевания шейки матки:** у 295 женщин – 164 случая различной патологии: эрозия – у 108, рубцовая деформация – у 12, лейкоплакия – у шести, эндоцервикоз – у 21, полипы – у двух, кисты шейки матки – у 16, 24 случая – предраковой патологии и рака шейки матки (21 интраэпителиальное плоскоклеточное повреждение низкого и высокого риска (в том числе один случай *carcinoma in situ*), три случая инвазивного рака (два – плоскоклеточный рак, один – аденокарцинома). Во всех случаях диагностирована I стадия злокачественного опухолевого процесса);

**заболевания тела матки:** миома матки – у 31, аденомиоз – у 12, гиперплазия эндометрия – у 18, дисплазия эндометрия – у одной, различные нарушения менструального цикла – у 65 обследуемых.

**заболевания яичников:** кисты, кистомы яичника(ов) – у 12 обследуемых.

Эффективность использования метода самозабора влагалищного содержимого при проведении скрининга среди 1 803 женщин горных сельских районов Чеченской Республики: чувствительность 71,4%, специфичность 99,4%, диагностическая точность 93,6%, позитивное предиктивное значение 88,2%, негативное предиктивное значение 98,2%. Выявляемость предраковой патологии и рак шейки матки составила 13,3, в том числе только рака шейки матки – 1,7 на 1 000 обследуемых, а в группе риска (359 женщин), где проводилось обследование врачами-онкогинекологами с использованием дорогостоящих высокоинформативных методов исследования, еще больше – 64,1 и 8,4 соответственно.

Учитывая низкий охват скрининговым обследованием, отсутствие случаев активной диагностики рака шейки матки на протяжении нескольких лет, а также особенности менталитета населения в Чеченской Республике, применение метода самостоятельного забора материала для скрининга (на основе ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии) является оптимальным для выделения группы риска и проведения в нее углубленного обследования.

Нами проведено ретроспективное сравнение уровня диагностики предраковой патологии и рака шейки матки при проведении скрининга (с помощью метода самозабора влагалищного материала) и традиционного цитологического исследования (при проведении оппортунистического скрининга). Для этого мы сопоставили результаты метода жидкостной цитологии при выполнении скринингового обследования 1 803 женщин с помощью метода самозабора влагалищного содержимого с результатами проведенного в 2017 г. цитологического исследования, выполненного 1 000

женщин, которые проходили обследование у врача акушера-гинеколога или в смотровых кабинетах поликлиник г. Грозного. При традиционном цитологическом исследовании 1 000 мазков (оппортунистический скрининг) интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения низкого и высокого риска диагностированы в восьми случаях, инвазивный рак шейки матки и *carcinoma in situ* ни в одном случае не были выявлены активно. Выявляемость предраковой патологии шейки матки при оппортунистическом скрининге с использованием традиционного цитологического исследования составила 8 и 0,0 – злокачественных новообразований в группе из 1 000 обследуемых.

Применение метода самостоятельного забора влагалищного содержимого на основе жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199 в 1,7 раза повышает уровень диагностики предраковой патологии и рака шейки матки, что больше чем использование традиционного цитологического скрининга (выявляемость 13,3 и 8,0 соответственно на 1 тыс. обследуемых).

Ниже приводим клинические случаи возможности использования метода самозабора влагалищного содержимого.

#### ***Клинический случай 1.***

Больная Е., 38 лет. Жалоб на момент обследования не предъявляла. Из гинекологического анамнеза: менструации по 4–5 дней через 28 дней, умеренные, регулярные, установились с 13 лет; беременностей 5 (родов 3, медицинских аборт 2). Перенесенные гинекологические заболевания – эрозия шейки матки обнаружена пять лет назад. Лечение не проводилось. Последнее посещение врача акушера-гинеколога пять лет назад. Смотровой кабинет за этот период не посещала.

Результаты скринингового обследования: тест на наличие типов ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й) был

положительный, при цитологическом исследовании влагалищного содержимого – HSIL (рис. 10).

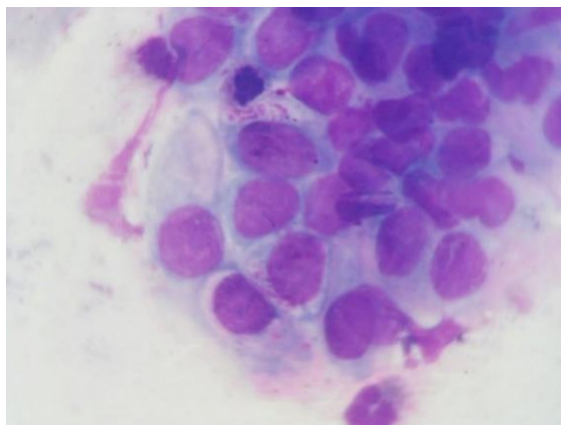


Рис. 10. Цитологический препарат, приготовленный методом жидкостной цитологии. HSIL. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

Пациентка направлена в республиканский онкологический диспансер.

*Status genitalis:* шейка матки обычных размеров, эрозирована, выделения слизистые. Матка нормальных размеров. Придатки не пальпируются. Ректовагинальное исследование – параметрии свободны.

Из влагалищной порции шейки матки и цервикального канала взят материал для цитологического исследования. Расширенная кольпоскопия – йоднегативная зона (рис. 11). Произведены петлевая биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала.



Рис. 11. Кольпоскопия. Йоднегативная зона. Ув. 7,5х

Цитологическое исследование: HSIL (рис. 12).

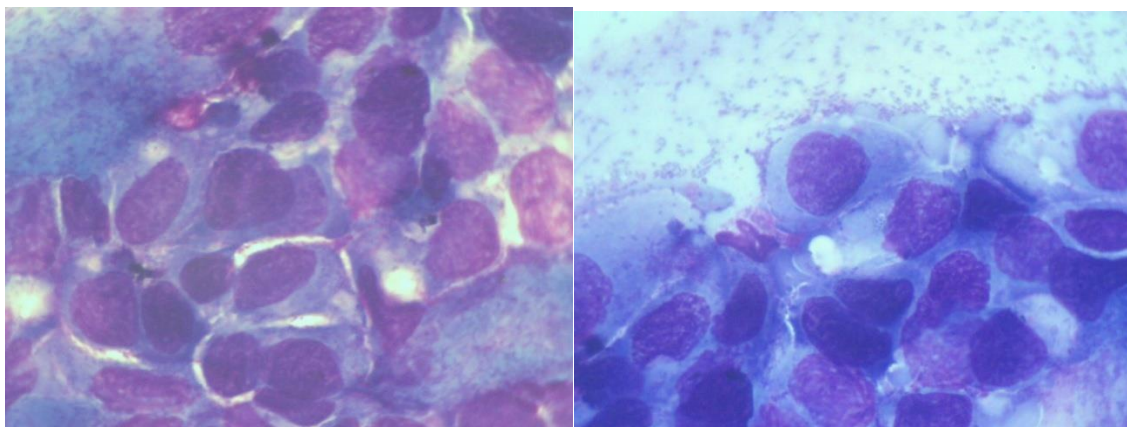


Рис. 12. Цитологический препарат, приготовленный традиционным методом.  
HSIL. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

Гистологическое исследование: *carcinoma in situ* (рис. 13).

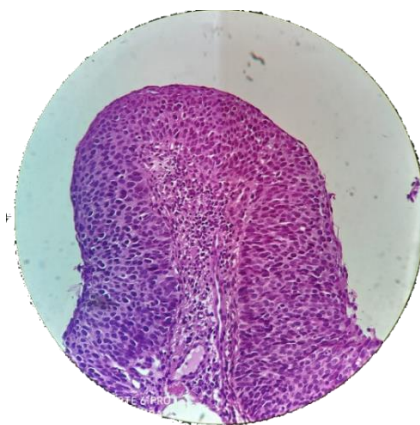


Рис. 13. *Carcinoma in situ*. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. об. 10х

С целью уточнения степени распространенности опухолевого процесса больной выполнены исследования: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза, КТ с контрастированием органов малого таза и брюшной полости, общеклинические лабораторные исследования.

Предварительный клинический диагноз: Рак шейки матки *in situ*. II клиническая группа.

Учитывая молодой возраст женщины, желание больной реализовать репродуктивный потенциал, было решено выполнить органосохраняющую



операцию – радиоволновую конизацию шейки матки, выскабливание полости матки и цервикального канала.

Результаты морфологического исследования: гистологическое исследование конуса шейки матки – *carcinoma in situ* (рис. 14); полости матки – клетки эндометрия пролиферативного типа. Цитологическое исследование соскоба цервикального канала: в соскобе опухолевых клеток не обнаружено.

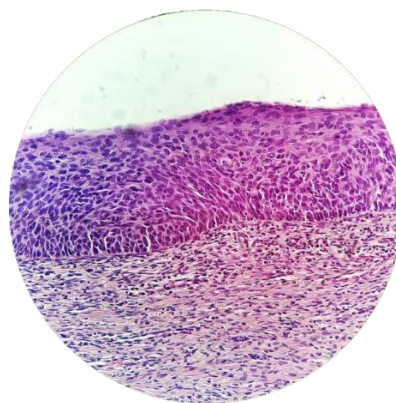


Рис. 14. *Carcinoma in situ*. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х

Заключительный клинический диагноз: Рак шейки матки *in situ* (HSIL)

II кл. гр.

#### **Клинический случай 2.**

**Больная П.**, 55 лет. Три года назад при профилактическом осмотре обнаружена киста яичника. У врача акушера-гинеколога не наблюдалась. В течение шести месяцев отмечает контактные кровомазания. При скрининговом обследовании тест на наличие типов ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й) был положительный, обнаружены атипические клетки, ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Больная направлена в республиканский онкологический диспансер для дообследования.

*Status genitalis*: шейка матки эрозирована, при контакте кровоточит. Выделения мажущие. Матка нормальных размеров. Придатки не пальпируются. Ректовагинальное исследование – параметрии свободны.

Цитологическое исследование клеточного материала, полученного из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки, – HSIL (рис. 15).

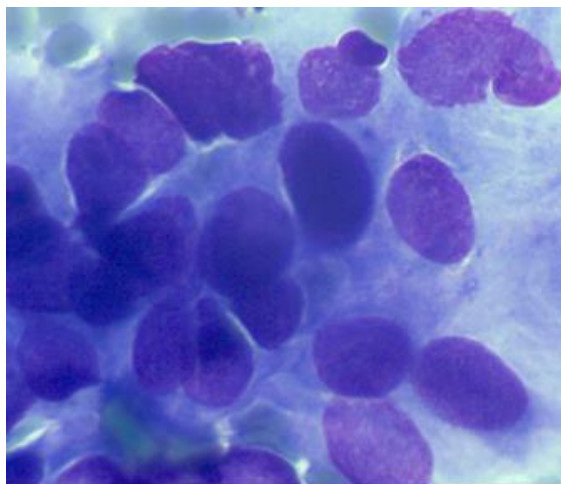


Рис. 15. Цитологический препарат. HSIL.

Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

Больной выполнена радиоволновая конизация шейки матки. Выскабливание цервикального канала и полости матки. ПГИ – в соскобе из цервикального канала – пласты умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциномы без ороговения. Шейка матки: рост умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциномы без ороговения с распространением в эндоцервикальные железы. В одном участке опухоль прорастает на всю глубину цервикального канала (рис. 16).

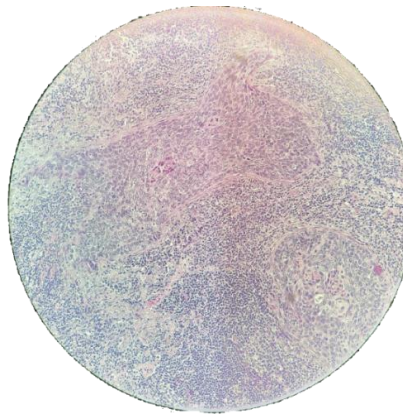


Рис. 16. Умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 40х

Больной выполнена нервосберегающая расширенная экстирпация матки с придатками. Двухсторонняя подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия (рис. 17).



Рис. 17. Макропрепарат. Матка с придатками и подвздошно-обтураторными лимфоузлами

ПГИ – умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки с тенденцией к ороговению. Инвазия опухоли на глубину 11 мм

при толщине стенки шейки матки 15 мм, с распространением на цервикальный канал (рис. 18). Край резекции по влагалищу без признаков опухолевого роста. Очаговая гиперплазия эндометрия. В яичниках белые и рубцовые тельца, инклюзивные кисты. В правом яичнике муцинозная цистаденома. Маточные трубы с фиброзом стенок. В исследуемых лимфатических узлах метастатического поражения не выявлено.

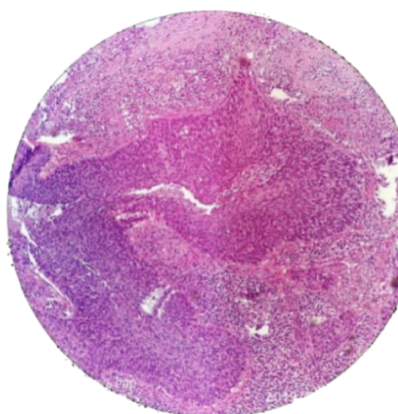


Рис. 18. Умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки с тенденцией к ороговению.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х

Заключительный клинический диагноз: Рак шейки матки pT1b2N0M0 IV стадия. Экзофитная форма. Влагалищно-маточный вариант. II кл. гр.

В плане комбинированного лечения на втором этапе больной проведена сочетанная лучевая терапия.

Можно констатировать, что использование метода самостоятельного забора влагалищного содержимого значительно повышает охват женского населения при проведении организованного скринингового обследования. Так, в исследовании при использовании этого метода охват женского населения в двух сельских районах горной местности Чеченской Республики в возрастной группе 25–65 лет составил 79,2%.

Инфицированность ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) при 1 803 обследованиях женщин составила 21,3%, что несколько

ниже данных, полученных исследователями на других территориях. Более низкий уровень инфицированности можно объяснять особенностями национального менталитета и связанного с ним полового поведения.

Использование в ходе проведения организованного скрининга метода самозабора влагалищного содержимого для выполнения комбинированного исследования – молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирование) и жидкостной цитологии – повышает уровень диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в сравнении с традиционным цитологическим скринингом в 2,1 раза (13,3% и 8,0 на 1 тыс. обследуемых соответственно).

В результате проведенного комплексного инструментального и лабораторного обследований 359 ВПЧ-инфицированных и с выявленными цитологическими изменениями диагностировано 164 случая патологии, в том числе 24 предраковых заболевания и рака шейки матки (21 – интраэпителиальных плоскоклеточных повреждения низкого и высокого риска (в том числе случай *carcinoma in situ*), три – инвазивных рака – I стадия опухолевого процесса). Таким образом выявляемость предраковой патологии и рак шейки матки в группе риска составила 66,6 и в том числе рака 8,3 на 1 000 обследуемых.

Нам приходится констатировать низкий охват скрининговым обследованием женского населения Чеченской Республики, отсутствие случаев активной диагностики рака шейки матки на протяжении нескольких лет. Принимая во внимание вышеозначенные факторы, можно считать оптимальным применение метода самостоятельного забора материала с целью скрининга на основе ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии для повышения уровня охвата женского населения, выделения группы риска, активного выявления, ранней диагностики предраковой патологии и рака шейки матки без изменения существующих национальных традиций и менталитета женского населения республики.

## Глава 6.

# РАЗРАБОТКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОЗДАНИЮ КОМПЛЕКСНОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Информация, приведенная в предыдущих главах, подтверждает медико-социальную значимость скрининга, направленного на своевременную диагностику предраковой патологии и начальных форм рака шейки матки в Чеченской Республике. В настоящем исследовании нами проведена комплексная онкоэпидемиологическая оценка состояния выявления, диагностики рака шейки матки в существующих условиях республики и намечены пути разработки организационных мероприятий по профилактике этого заболевания, направленные на модернизацию системы оказания первичной и специализированной медицинской помощи в период послевоенного создания медицинской службы. При этом подтверждена ведущая роль медицинских работников первичного медико-санитарного звена в повышении их ответственности и онконастороженности, увеличении охвата женского населения скринингом и диагностикой предраковых заболеваний и злокачественных новообразований на ранних стадиях, эффективности специального лечения, улучшении качества жизни, снижении инвалидизации и смертности [134; 162].

### **6.1. Комплексный подход к оптимизации организационных форм скрининга рака шейки матки в современных условиях практического здравоохранения Чеченской Республики**

Для увеличения охвата женского населения скринингом и повышения выявляемости предраковой патологии и злокачественных новообразований

шейки матки среди женского населения Чеченской Республики нами применен комплексный подход в решении этой проблемы. Он заключается в использовании оригинального способа самостоятельного взятия женщиной влагалищного содержимого в домашних условиях для проведения цитологического исследования жидкостным методом и ВПЧ-тестирования, а также разработанной диагностической карты индивидуального прогнозирования риска заболевания раком шейки матки в условиях первичного звена практического здравоохранения.

Практическое использование диагностической карты на основе факторов, оказывающих влияние на возникновение этой патологии, позволяет дополнительно производить отбор лиц в группу повышенного риска при скрининге. К установленным факторам риска, используемым в диагностической карте, относятся как общеизвестные, так и отражающие условия жизни населения и его менталитет в данном регионе. Проведение углубленного обследования в выявленной группе риска с использованием дорогостоящих высокоинформативных методов исследования (КТ, МРТ, кольпоскопия, гистероскопия, ультразвуковое сканирование, жидкостная цитология, гистологическое и иммуноморфологические исследования и др.) стало возможным благодаря созданию современного республиканского онкологического диспансера с высокотехнологичным оборудованием. Это позволяет повысить выявляемость предраковой патологии и начальных форм злокачественных новообразований шейки матки при скрининге, профилактических осмотрах и диспансеризации. А также имеет весомое экономическое значение, позволяющее рационально использовать ограниченные кадровые ресурсы здравоохранения, особенно в сельской местности Чеченской Республики в послевоенный период и создания в этот же период специализированной онкологической службы.

Нежелание женщин посещать врача акушера-гинеколога, проходить диспансеризацию, обследования и профилактические осмотры объясняется

прежде всего национальным менталитетом, ограничивающим понимание в необходимости регулярного посещения врача акушера-гинеколога, низким уровнем оказания акушерско-гинекологической помощи в отдаленных сельских районах, отсутствием времени для посещения врача, ограниченными ресурсами здравоохранения, низкой информированностью населения об этом заболевании, боязнью обнаружения рака и других заболеваний. Использование метода самозабора влагалищного содержимого позволяет изменить вышеописанное отношение женщин к значимости своевременного профилактического обследования и увеличивает охват женского населения скринингом, не меняя основных особенностей существующего менталитета, национальных традиций и других факторов, указанных выше, снизить экономические затраты и увеличить раннюю диагностику предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки [8; 156].

Принимая во внимание значение ВПЧ в канцерогенезе рака шейки матки, Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразовой (2000) и рядом других исследователей было предложено скрининг начинать с выполнения ВПЧ-тестирования для выделения группы повышенного риска по возникновению этого заболевания и проведения углубленного обследования в ней. Носительство ВПЧ является индикатором не наличия злокачественности процесса, а высокого риска возможности его возникновения. В связи с этим для увеличения охвата женского населения скринингом в Чеченской Республике нами использован метод самозабора влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования и цитологического исследования с использованием метода жидкостной цитологии, который позволяет также значительно сузить круг лиц, подлежащих углубленному обследованию высококвалифицированными специалистами, с использованием современных дорогостоящих и информативных методов исследования. В последние годы в научной литературе часто обсуждается вопрос о необходимости комбинирования молекулярно-биологического и цитологического скринингов. Использование метода жидкостной цитологии в



сравнении с традиционным исследованием – более надежный лабораторный тест. Он позволяет концентрировать клеточный материал (в случае малоклеточности), дает возможность получать стандартизованные препараты и тем самым снижает количество неудовлетворительных препаратов и ложноотрицательных результатов, а также уменьшает время проведения анализа.

В целом использование диагностической карты, способа самостоятельного забора влагалищного содержимого станут основой значительного повышения охвата обследованием женского населения и, как следствие, повышения уровня диагностики предраковой патологии, начальных форм злокачественных новообразований шейки. Эти позиции необходимы прежде всего для разработки научно-обоснованного методологического подхода по созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике под руководством Министерства здравоохранения и специалистов республиканского онкологического диспансера. Такая профилактическая программа сможет отвечать всем требованиям скрининга по простоте использования, обеспечению строгой преемственности всех его этапов, последующего углубленного обследования и лечения больных с выявленной патологией как специалистами-онкологами, так и врачами других специальностей.

Скрининг рака шейки матки в исследовании проведен преимущественно среди неорганизованного женского населения горной сельской местности. По утверждению Ю.С. Сидоренко и Т.В. Шелякиной (2004), С.В. Шарова, М.Г. Леонова, Р.А. Мурашко и соавт. (2019), скрининг среди неорганизованного населения является психологическим двигателем для самостоятельного обращения лиц высокого онкологического риска заболевания по принципу самоорганизации.

На первом этапе проведения скрининга медицинский работник производит опрос обследуемой и заполнение карты индивидуального прогнозирования с изучением основных данных акушерско-гинекологического анамнеза, полового поведения, условий жизни и др. На втором этапе организует самостоятельный забор женщиной влагалищного содержимого в домашних условиях. На следующем этапе в республиканском онкологическом диспансере проводится молекулярно-биологическое (ВПЧ-тестирование) и цитологическое (жидкостная цитология) исследования.

В случае отнесения обследуемой в группу повышенного онкологического риска (по результатам анкетирования) и/или выявления ВПЧ-инфицированности, и/или цитологической патологии женщина направляется в республиканский онкологический диспансер для консультации и проведения углубленного обследования у врача онкогинеколога. При выявлении хронических или фоновых заболеваний шейки матки и других локализаций женских половых органов пациентка для дальнейшего лечения и диспансерного наблюдения направляется к врачу акушеру-гинекологу в женскую консультацию по месту жительства. При диагностике интраэпителиальной неоплазии или злокачественных новообразований дальнейшее обследование, лечение и диспансерное наблюдение проводится в условиях республиканского онкологического диспансера.

В Чеченской Республике базой для проведения профилактических осмотров женского населения являются смотровые кабинеты муниципальных поликлиник, фельдшерско-акушерские и фельдшерские пункты, кабинеты врачей акушеров-гинекологов, акушерские и гинекологические отделения больниц, родильных домов и республиканского перинатального центра. В 2018 г. профилактические осмотры в 25 смотровых кабинетах и женских консультациях прошли 95 017 женщин, что в 31 раз больше, чем в 2017 г. ( $p \leq 0,05$ ), когда не было выявлено ни одного случая злокачественного

новообразования шейки матки. В этом же году в республике проведена диспансеризация 35 567 женщин определенного возрастного состава. Всего за 2018 г. активно диагностирован 31 случай рака шейки матки из 75 впервые выявленных. Это составило 41,3% от всех случаев диагностики рака шейки матки. В 2018 г. диагностировано 95 случаев интраэпителиальной неоплазии шейки матки низкой и высокой степени, что составило 0,1% от обследованных. В сравнении с 2017 г., когда не проводились активно профилактические мероприятия в республике, диагностика интраэпителиальных неоплазий шейки матки увеличилась в 6,3 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Большой интерес для практического здравоохранения представляют клинические случаи использования диагностической карты прогнозирования риска заболевания раком шейки матки.

### ***Клинический случай 1.***

#### **Диагностическая карта прогнозирования риска заболевания раком шейки матки**

**Ф. И. О. обследуемой Т., 48 лет**

Факторы риска	Коэффициент весомости фактора, $k_{фр}$	Групповой коэффициент, $k_{гр}$	Произведение $k_{фр} \times k_{гр}$
<b>ВНПЖ – возраст начала половой жизни</b>			
1 – до 16 лет	2,9	-0,36	-1,044
2 – 17–18 лет	2,1		
3 – 19 лет и старше	1,8		
4 – не было половой жизни	1,6		
<b>ВЖПР – возраст женщины при первых родах</b>			
1 – до 17 лет	2,7	-0,15	
2 – 18–19 лет	2,5		-0,375
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		
<b>КА – количество аборт</b>			
1 – 1–2	1,2	-0,24	
2 – 3–5	1,5		
3 – 6–9	2,1		-0,504
4 – 10 и более	2,3		
5 – абортов не было	1,1		
<b>КП – рождение крупного плода</b>			

1 – да	1,4	–0,34	–0,476
2 – нет	1,0		
<b>ТШМ – травма шейки матки при родах</b>			
1 – да	1,5	–0,18	–0,270
2 – нет	0,9		
<b>ВИ – вирусная инфекция гениталий</b>			
1 – вирус папилломы человека	1,7	–0,52	–0,884
2 – вирус герпеса	1,2		
3 – цитомегаловирусная инфекция	1,1		
4 – вирусной инфекции не выявлено	0,8		
Сумма произведений $k_{фр} \times k_{гр}$			–3,553
Константа			2,99
Индикатор риска I (сумма произведений + 2,99)			–0,563
Если индикатор риска I имеет отрицательное значение, то риск возникновения рака шейки матки имеет место (группа риска), если положительное значение – риск отсутствует			

Вычисленное значение индикатора риска I обследуемой имеет отрицательное значение (–0,563). По такому показателю она относится к группе повышенного риска заболевания раком шейки матки. Пациентке в республиканском онкологическом диспансере проведено углубленное инструментальное и лабораторное обследование – взятие клеточного материала из влагалищной порции шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования, расширенная кольпоскопия – йоднегативная зона (рис. 19). Выполнена прицельная биопсия шейки матки и кюретаж цервикального канала.



Рис. 19. Расширенная кольпоскопия. Окраска водным раствором Люголя. Йоднегативная зона. Ув. 7,5х

Результат цитологического исследования, выполненного традиционным методом – HSIL (рис. 20).

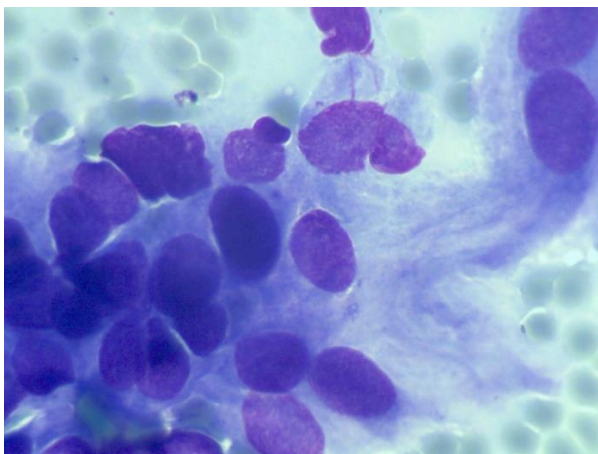


Рис. 20. Цитологический препарат, приготовленный традиционным методом. HSIL. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

При проведении ВПЧ-тестирования на наличие типов ВПЧ ВОР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) тест был положительный. Установлен клинический диагноз: интраэпителиальная неоплазия шейки матки HSIL. ВПЧ-инфицирование.

ПГИ – CIN I степени (LSIL) (рис. 21).

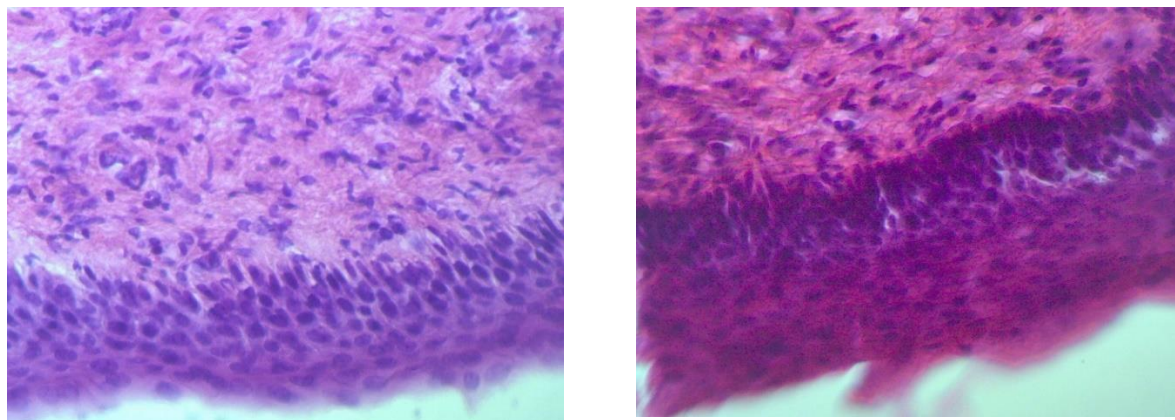


Рис. 21. Гистологический препарат. Интраэпителиальная неоплазия I степени (LSIL). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х

Больной произведена радиоволновая конизация шейки матки, а затем кюретаж цервикального канала. ПГИ – интраэпителиальная

неоплазия шейки матки I степени (LSIL), цитологическое исследование – клетки цилиндрического эпителия.

Заключительный клинический диагноз: Интраэпителиальная неоплазия шейки матки I степени (LSIL).

В настоящее время пациентка находится на диспансерном наблюдении у врача акушера-гинеколога по месту жительства.

### **Клинический случай 2.**

#### **Диагностическая карта прогнозирования риска заболевания раком шейки матки**

**Ф. И. О. обследуемой К., 26 лет**

Факторы риска	Коэффициент весомости фактора, $k_{фр}$	Групповой коэффициент, $k_{гр}$	Произведение $k_{фр} \times k_{гр}$
<b>ВНПЖ – возраст начала половой жизни</b>			
1 – до 16 лет	2,9	-0,36	-0,648
2 – 17–18 лет	2,1		
3 – 19 лет и старше	1,8		
4 – не было половой жизни	1,6		
<b>ВЖПР – возраст женщины при первых родах</b>			
1 – до 17 лет	2,7	-0,15	-0,285
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		
<b>КА – количество аборт</b>			
1 – 1–2	1,2	-0,24	-0,360
2 – 3–5	1,5		
3 – 6–9	2,1		
4 – 10 и более	2,3		
5 – абортов не было	1,1		
<b>КП – рождение крупного плода</b>			
1 – да	1,4	-0,34	-0,340
2 – нет	1,0		
<b>ТШМ – травма шейки матки при родах</b>			
1 – да	1,5	-0,18	-0,162
2 – нет	0,9		
<b>ВИ – вирусная инфекция гениталий</b>			
1 – вирус папилломы человека	1,7	-0,52	-0,416
2 – вирус герпеса	1,2		
3 – цитомегаловирусная инфекция	1,1		
4 – вирусной инфекции не	0,8		

выявлено			
Сумма произведений $k_{фр} \times k_{гр}$			-2,211
Константа			2,99
Индикатор риска I (сумма произведений + 2,99)			+0,779
Если индикатор риска I имеет отрицательное значение, то риск возникновения рака шейки матки имеет место (группа риска), если положительное значение – риск отсутствует			

Индикатор риска I обследуемой имеет положительное значение (+0,779). В связи с этим она не относится к группе риска и должна проходить обследование в смотровом кабинете или у врача акушера-гинеколога с цитологическим исследованием в последующем один раз в три года (при наличии двух отрицательных результатов цитологического исследования с интервалом один раз в год). При обследовании в смотровом кабинете пациентки К. гинекологической патологии выявлено не было.

Приведенные примеры могут служить подтверждением преимуществ использования разработанного способа отбора лиц в группу повышенного риска заболевания раком шейки матки, а именно:

- значительно повышаются диагностические возможности массовых профилактических осмотров, диспансеризации и скрининга рака шейки матки;
- обеспечивается рациональное использование ограниченных кадровых ресурсов;
- является экономически целесообразным компонентом скрининга.

Клинические случаи использования метода самостоятельного забора влагалищного материала для ВПЧ-тестирования и цитологического исследования представлены в разделе 5.2. главы 5.

## **6.2. Методологические рекомендации по формированию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике**

С учетом выявленных в диссертационном исследовании закономерностей и особенностей организации акушерско-гинекологической и специализированной онкологической помощи в Чеченской Республике разработаны научно-обоснованные методологические рекомендации, направленные на повышение охвата женского населения скринингом, профилактической выявляемости и ранней диагностики предраковой патологии и рака шейки матки.

Методологические рекомендации включают следующие разделы:

1. Создание практической технологической базы;
2. Разработка и внедрение современных методов диагностики;
3. Совершенствование образовательного этапа кадрового обеспечения;
4. Маршрутизация пациенток с патологией шейки матки;
5. Санитарно-просветительная работа;
6. Организационно-методическая работа;
7. Информатизация.

*1. Создание практической технологической базы.* В Чеченской Республике только в 2012 г. (в послевоенный период восстановления первичной медико-санитарной и специализированной онкологической службы) было создано 7 смотровых кабинетов. В 2016 г. при активном участии онкологической службы в г. Грозном, а затем до 2018 г. в г. Аргуне и во всех районах республики организовано 25 смотровых кабинетов. Созданы централизованная цитологическая и гистологическая лаборатории на базе республиканского онкологического диспансера.

В перспективе необходимо создание в республике единой компьютерной базы, связывающей организационно-методический отдел, поликлиническое и клинические отделения, централизованную



цитологическую, молекулярно-биологическую и гистологическую лаборатории республиканского онкологического диспансера и медицинские организации первичной медико-санитарной помощи (ЦРБ, поликлиники, городские больницы, перинатальный центр, женские консультации и др.). Это позволит создать базу данных о женщинах, вошедших в группу риска по возникновению рака шейки матки, формировать индивидуальный план маршрутизации для дальнейшего обследования и лечения каждой больной с выявленной фоновой, предраковой патологией и раком шейки матки и осуществлять мониторинг их излеченности. А также даст возможность строго соблюдать и выполнять сроки обследования больных с подозрением на злокачественное новообразование в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915-н от 15.01.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» (с изменениями и дополнениями: приказы № 624-н от 23.08.2016 г., № 379-н от 4.07.2017 г., № 48-н от 5.02.2019 г.).

**2. Разработка и внедрение современных методов диагностики** предраковой патологии и рака шейки матки. Это в свою очередь предусматривает модернизацию существующей диагностической и лечебной базы медицинских организаций общей лечебной сети и республиканского онкологического диспансера. В республиканском онкологическом диспансере в анализируемый период уже приобретено оборудование для автоматизации процесса жидкостной цитологии, кольпоскопы, гистероскопы и др., а также расходный материал – системы для самостоятельного забора влагиалищного материала, одноразовые гинекологические зеркала, шпатели Эйра, цитощетки и др., необходимые для качественного получения биологического материала для цитологического исследования. Патологоанатомическая лаборатория оснащена современным оборудованием – роботизированной системой для гистологического исследования,

позволяющей выполнять все виды гистологических и ИГХ исследований. В 2019 г. приобретена диагностическая система careHPV для молекулярно-биологических исследований – ВПЧ-тестирования.

На 2022 г. запланировано приобретение аппарата для автоматизированной окраски цитологических препаратов. Использование автоматизированного процесса фиксации и окраски цитологических препаратов позволит улучшить их качество и сведет к минимуму погрешности метода. Автоматизация процесса обеспечит быстрое и одновременное окрашивание большого количества препаратов.

Внедрение автоматизированного цитологического анализа на основе метода жидкостной цитологии в условиях централизованной цитологической лаборатории позволяет оптимизировать цитологический скрининг при выполнении большого объема исследований. В соответствии с данными М.Г. Леонова, Т.В. Шелякиной, С.Н. Чернова (2013) и ряда других исследователей, при проведении первичного скрининга диагностика предраковых состояний и рака шейки матки с использованием метода жидкостной цитологии значительно повышает точность исследования, чем при использовании традиционного цитологического исследования.

При внедрении метода жидкостной цитологии требуется обучение врачей и среднего медицинского персонала централизованной цитологической лаборатории, так как препараты, приготовленные с использованием жидкостного метода, имеют некоторые морфологические особенности: препарат не сушится на воздухе; размер клеток несколько меньше, чем в традиционных препаратах; нахождение клеток в жидкой среде приводит к их округлению и сохранению неизменными размеров ядер; дегенеративные изменения в клетках выражены меньше, чем в препаратах, приготовленных традиционным методом; в препаратах отсутствует сопутствующий фон (лейкоциты, эритроциты, микробиота более скудная).

По современным научным представлениям скрининг рака шейки матки должен включать выполнение ВПЧ-тестирования на разных этапах его проведения, так как предсказательная ценность его отрицательного результата составляет почти 100%. ВПЧ-тестирование позволяет диагностировать предраковых заболеваний на 30–50% больше, чем традиционный цитологический скрининг и увеличивает межскрининговый интервал до пяти лет. В работе мы показали, что использование диагностической системы careHPV для проведения ВПЧ-тестирования (выделение ДНК ВПЧ) дает возможность значительно повысить уровень выявления предраковой патологии и рака шейки матки при скрининге. Использование метода самостоятельного забора влагалищного материала значительно повышает охват женского населения скрининговым обследованием и позволяет избежать трудностей, связанных с необходимостью посещения женщиной медицинских организаций и врача акушера-гинеколога.

**3. Совершенствование образовательного этапа кадрового обеспечения.** Ведущая роль в ранней диагностике предраковой патологии и рака шейки матки принадлежит специалистам первичной медико-санитарной помощи: врачам акушерам-гинекологам, средним медицинским работникам смотровых кабинетов, фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов, кабинетов доврачебного приема, врачам клинической лабораторной диагностики и среднему медицинскому персоналу клинико-диагностических и цитологических лабораторий (фельдшерам-лаборантам, лабораторным техникам) и др. Исходя из этого можно утверждать, что важное значение имеет образовательная часть программы для специалистов общей лечебной сети, направленная на повышение их компетентности в вопросах ранней диагностики рака шейки матки и других злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Образовательный проект предусматривает несколько направлений:

– проведение силами сотрудников республиканского онкологического диспансера и сотрудников кафедр акушерства и гинекологии, госпитальной хирургии медицинского факультета Чеченского государственного университета Министерства образования и науки Российской Федерации (при необходимости – привлечение специалистов ведущих научных и образовательных учреждений страны по этому профилю), обучающих тематических семинаров, вебинаров для врачей и среднего медицинского персонала по повышению онкологической настороженности у специалистов первичной медико-санитарной помощи;

– создание курса онкологии на базе медицинского факультета Чеченского государственного университета;

– разработка сотрудниками организационно-методического отдела и профильных отделений республиканского онкологического диспансера инструктивных писем, пособий для врачей и среднего медицинского персонала по проведению скрининга и цитологической диагностики рака шейки матки, по методикам забора материала для цитологического исследования (традиционной и жидкостной цитологии), ВПЧ-тестированию и других и внедрение их в практическую работу;

– стажировка на рабочем месте врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, общей практики, среднего медицинского персонала смотровых кабинетов, фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов, кабинетов доврачебного приема в республиканском онкологическом диспансере.

#### ***4. Маршрутизация пациенток с патологией шейки матки.***

Разработанная специалистами Министерства здравоохранения Чеченской Республики маршрутизация пациенток с патологиями шейки матки, согласованная со специалистами республиканского онкологического диспансера и республиканского перинатального центра, позволит:

– повысить доступность специализированной медицинской помощи;

- снизить сроки проведения обследования, установления диагноза и начала лечения;

- сформировать этапность оказания специализированной медицинской помощи;

- определить сроки диспансерного наблюдения.

В условиях первичной медико-санитарной помощи женщины после проведенного обследования должны делиться на три группы:

- здоровые (без выявленной патологии);

- повышенного риска заболевания раком шейки матки;

- с подозрением на наличие злокачественных новообразований шейки матки, которым необходимо проводить обследование в условиях специализированного онкологического учреждения.

В группу повышенного онкологического риска входят женщины:

- с впервые выявленной интраэпителиальной неоплазией высокого риска (HSIL),

- с рецидивирующей интраэпителиальной неоплазией шейки матки,

- с рецидивирующей эрозией шейки матки,

- с рецидивирующей лейкоплакией шейки матки,

- инфицированные ВПЧ ВОР.

Женщинам, вошедшими в группу риска, необходимо проведение активного динамического наблюдения врачом акушером-гинекологом женской консультации или поликлиники. В этой группе должны выполняться лабораторные и инструментальные обследования в следующем объеме: бимануальное ректовагинальное исследование, ВПЧ-тестирование, традиционное цитологическое исследование материала, полученного из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки, расширенная кольпоскопия.

При выявлении патологической кольпоскопической картины необходимо выполнение прицельной биопсий или радиоволновой эксцизии

(конизации), кюретажа цервикального канала шейки матки, гистологического исследования удаленного материала и цитологического – полученного клеточного материала. При диагностике внутриматочной патологии – гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки с морфологическим исследованием полученного соскоба. После этого пациентка должна находиться под диспансерным наблюдением врача акушера-гинеколога для оценки радикальности лечения, своевременной диагностики рецидива заболевания и отсутствия осложнений после проведенного лечения в течение трех лет.

При положительном ВПЧ-тесте должна проводиться количественная оценка содержания ВПЧ, особенно женщинам, планирующим беременность или с наступившей беременностью. При высокой концентрации ВПЧ и нормальных результатах цитологического исследования повторное обследование должно выполняться через шесть месяцев или через 2–3 месяца после родов. Во всех случаях ВПЧ-инфицирования выполняют кольпоскопическое исследование. Этот метод дополняет ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование. Кольпоскопия дает возможность выявить патологические участки шейки матки (даже при отсутствии визуальных изменений) и произвести прицельную биопсию. Что позволяет установить точный морфологический диагноз.

При выявлении интраэпителиальной неоплазии, ее рецидива после проведенного лечения, рака шейки матки пациентка должна быть направлена в республиканский онкологический диспансер к онкогинекологу для проведения углубленного обследования и лечения. При установлении злокачественного новообразования шейки матки для определения степени распространенности опухолевого процесса выполняют следующий объем обследования: КТ и/или МРТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки с контрастированием, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ректоскопия, цистоскопия, рентгенография органов грудной

клетки, по показаниям – экскреторная урография и другие исследования. Определяют уровень опухолевого маркера SCC. На заключительном этапе больную направляют на врачебный консилиум (с участием онкогинеколога, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта) для определения плана лечения и выбора метода(-ов) специального лечения.

Проведение диспансерного наблюдения за больными раком шейки матки, завершившими специальное противоопухолевое лечение, с целью своевременной доклинической диагностики рецидива должно осуществляться врачом онкогинекологом в республиканском онкологическом диспансере. Контрольное обследование включает следующий объем: осмотр шейки матки в зеркалах, цитологическое исследование, бимануальное ректовагинальное исследование, ультразвуковое сканирование, по показаниям – КТ и/или МРТ органов малого таза и органов брюшной полости, органов грудной клетки (с контрастным усилением), определение уровня опухолевого маркера SCC. Рентгенографию органов грудной клетки проводится один раз в шесть месяцев в течение первых двух лет наблюдения, затем ежегодно. Ежегодно – маммографическое исследование и консультация маммолога.

В течение первого года диспансерное наблюдение должно осуществляться один раз в три месяца, затем каждые шесть месяцев в течение 2–4 лет, в дальнейшем один раз в год.

**5. Санитарно-просветительная работа.** Большое значение имеет информированность женского населения о важности скрининга в решении проблемы ранней диагностики и профилактики рака шейки матки. Для этого администрацией республиканского онкологического диспансера издаются информационные печатные материалы (листовки, буклеты), которые распространяются в местах массового скопления населения, размещаются баннеры и плакаты на улицах, в крупных учреждениях, супермаркетах, магазинах и т. д. Используется информационная поддержка местных СМИ.

Для этого подготовлены видеоролики по профилактике рака шейки матки и других злокачественных новообразований, которые демонстрируются в медицинских организациях, в интернет-пространстве, на местном телевидении, публикуются статьи в местных газетах и регулярно проводятся радиотрансляции по данной тематике. Все это направлено на предоставление широким слоям населения республики информации, объясняющей необходимость проведения онкологических профилактических мероприятий и формирования ответственного отношения населения к своему здоровью. Для пациенток, принимающих участие в скрининге, разработаны инструкции по самозабору влагалищного содержимого.

Очевидно, что необходимо дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий и своевременной диагностики предопухолевой патологии и ранних форм рака шейки матки в Чеченской Республике. Для этого в средствах массовой информации необходимо постоянно публиковать рекламно-информационные проекты по вопросам ранней диагностики рака шейки матки и других злокачественных новообразований с целью повышения стремления к лечению. Необходимо создавать программы, сюжеты, рубрики, графические вставки на местном радио и телевидении, публиковать научно-популярные статьи в местных печатных и электронных средствах массовой информации, вести группы в социальных сетях, работать в тематических блогах.

**6. Организационно-методическая работа.** Для повышения эффективности скрининга рака шейки матки при разработке научно-обоснованных методологических рекомендаций для создания комплексной национальной целевой программы необходимо предусмотреть еженедельное участие врачей-онкологов в составе выездных групп в районы республики для координации работы врачей и среднего медицинского персонала первичного медико-санитарного звена.



**7. Информатизация.** Для обеспечения полноценного учета больных раком шейки матки и мониторинга их излеченности, а также для разработки научно-обоснованных программ, планирования мероприятий по профилактике злокачественных новообразований и улучшению качества оказания специализированной онкологической помощи населению республики необходимо внедрение в работу республиканского онкологического диспансера автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра Чеченской Республики.

Результаты выполненного исследования стали основой разработки научно-обоснованных методологических рекомендаций и структуры комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики (рис. 22).

Внедрение в практическое здравоохранение рекомендаций (на основе разработанной диагностической прогностической карты и усовершенствованного метода самозабора влагалищного содержимого для комбинированного (ВПЧ-тестирование и жидкостная цитология)) по скринингу, с учетом финансового обоснования Министерством здравоохранения Чеченской Республики, станут основой научно-обоснованного методологического подхода к формированию 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 5.11.2019 г. Официальный бюллетень ФСПИС (Роспатент) № 31 – 2019 г.

Совокупность означенных организационных форм с учетом научно-обоснованных методологических подходов и финансового обеспечения, предусмотренного Министерством здравоохранения Чеченской Республики

при формировании комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки, позволят значительно повысить эффективность проведения профилактических мероприятий и скрининга рака шейки матки в условиях послевоенного создания первичного медико-санитарного звена и специализированной онкологической помощи в Чеченской Республике.

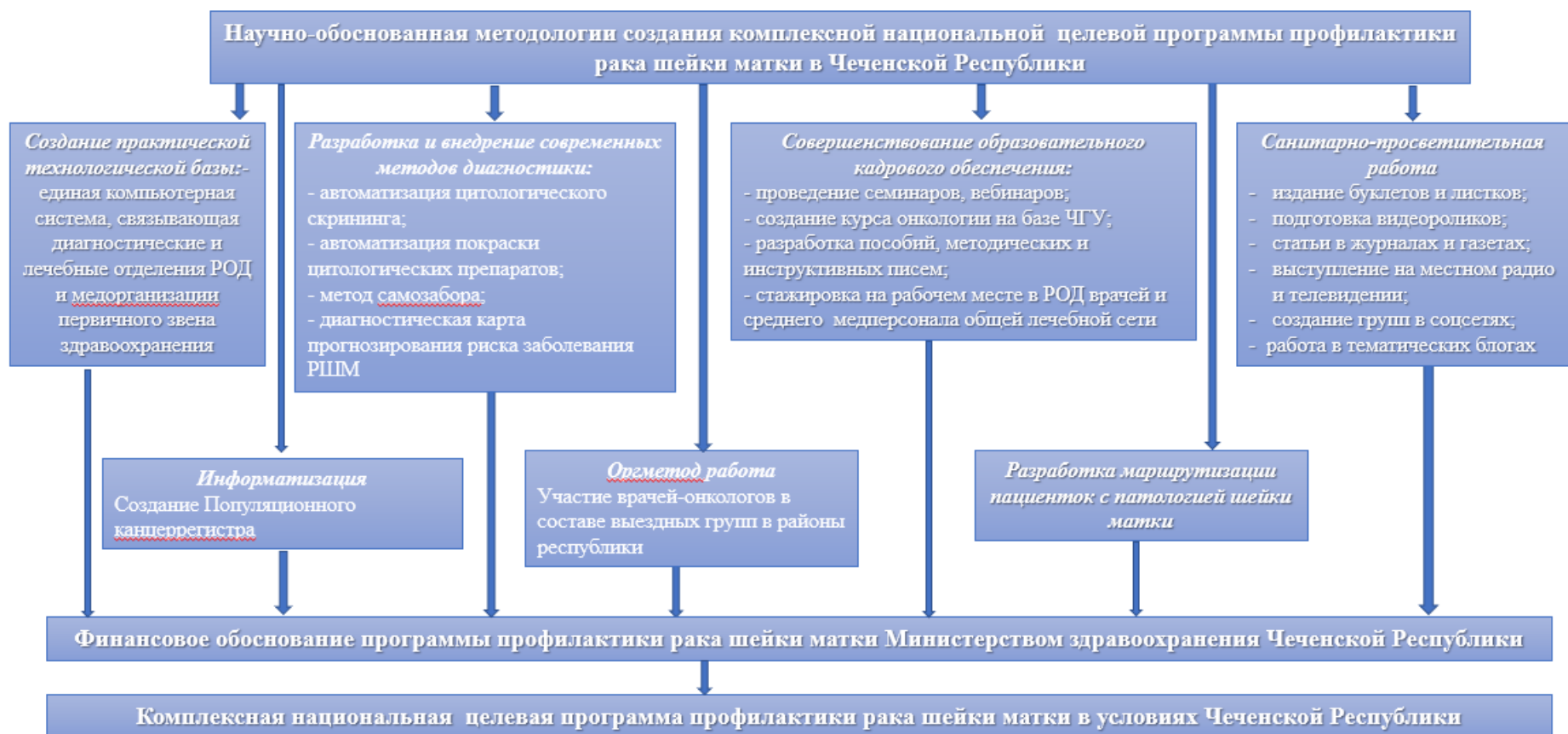


Рис. 22. Структура комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что рак шейки матки является визуальной локализацией, он продолжает занимать второе место среди злокачественных новообразований женских половых органов, а в структуре онкологической заболеваемости женского населения России в 2016 г. находится на 5-м месте (5,3%), общая запущенность (с учетом III и IV стадий) составила 32,8% [190]. Однако он обладает уникальными возможностями для своевременной профилактики (как первичной, так и вторичной). Немаловажное значение в ранней диагностике предопухолевых заболеваний и рака шейки матки имеет состояние первичной и специализированной медицинской помощи в регионе.

В мире, и в России в том числе, женщины, живущие в отдаленных районах, имеют ограниченную доступность к медицинской помощи из-за больших расстояний, транспортных расходов и др. Кроме того, немаловажное значение в реализации скрининговых программ имеет менталитет в поведении женщин отдельных регионов и стран [42; 83]. И потому следует считать важным разработку программы скрининга злокачественных новообразований шейки матки и поиск путей повышения охвата профилактическим обследованием женского населения. В этом плане обращает на себя внимание использование метода самостоятельного забора биологического материала (влагалищного отделяемого) для ВПЧ-тестирования наряду с цитологическим исследованием, который обеспечит бóльший охват женского населения, а также повысит уровень диагностики предраковой патологии и злокачественных новообразований и значительно снизит экономические затраты.

Учитывая вышесказанное, в настоящее время большой интерес для Чеченской Республики представляет изучение проблемы рака шейки матки и разработка научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики этого заболевания. Территория Чеченской Республики уникальна как по природно-

климатическим условиям, менталитету, многонациональному составу населения, так и по послевоенным восстановительным работам на всей территории, особенно промышленных предприятий, инфраструктуры социальных объектов города, села, в том числе объектов здравоохранения и конкретно – онкологической службы. Онкологическая служба не просто восстанавливается, а заново формируется на основе внедрения инновационных технологий. Исходя из этого, разработка новых и совершенствование существующих программ скрининга рака шейки матки является актуальной проблемой современной клинической медицины и онкологии.

Для достижения цели и решения поставленных задач в работе применен комплекс научных методов исследования: медико-географический, математико-статистический, социологический, молекулярно-биологический, эпидемиологический, гистологический, цитологические, клинические и инструментальные.

Проведенная оценка онкоэпидемиологической ситуации рака шейки матки за период 2007–2016 гг. позволила установить ряд особенностей. В первом пятилетии (2007–2011 гг.) как «грубый», так и стандартизованный показатели заболеваемости в Чеченской Республике значительно выше, чем в Российской Федерации. Во втором пятилетии (2012–2016 гг.) они стали несколько выше в Российской Федерации – в среднем за десять лет показатель заболеваемости в Чеченской Республике превосходит на 3,9% в «грубом» исчислении (17,27 и 16,62 на 100 тыс. женского населения соответственно) и на 58,2% в стандартизованном (21,99 и 13,90 соответственно). Различие стандартизованных показателей в двух пятилетиях (2007–2011 и 2012–2016 гг.): 31,98 и 11,97 на 100 тыс. женского населения – в три раза выше в первом пятилетии. Этот факт объясняется нарушением регистрации случаев онкологических заболеваний в военный (1999–2009 гг.)

и ее уточнением в послевоенный периоды. Аналогична и причина разницы показателей в сравнении с Российской Федерацией.

Анализ состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике установил следующие недостатки:

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

2. Соотношение одногодичной летальности и запущенности (индексное) в среднем за период с 2013 по 2017 гг. в Чеченской Республике в два раза выше, чем в РФ (3,4 и 1,7 соответственно). Это свидетельствует о большом количестве ошибок, допускаемых при стадировании 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 было случаев активного выявления заболевания, в 2016 г. – 5,6%, а в 2017 г. (когда во многих районах республики открылись смотровые кабинеты) она составляла 0%, что говорит о недостаточном охвате профосмотрами женского населения, низком качестве их проведения и учета.

5. Показатель пятилетней выживаемости в Чеченской Республике в 2016 г. был в 3,8 раза ниже среднероссийского показателя (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, прежде всего, для реально полноценного учета онкологических больных,

мониторинга их излеченности, а также для разработки региональной комплексной противораковой программы.

Анализируя динамические тенденции основных показателей состояния диагностики и оказания специализированной онкологической помощи в Чеченской Республике, мы приходим к выводу, что система профилактики и диагностики рака шейки матки нуждаются не просто в совершенствовании, а в разработке научно-обоснованного методологического подхода к созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки.

Для установления факторов онкологического риска изучаемого заболевания в работе проведен сравнительный ретроспективный анализ таких факторов. С этой целью на базе республиканского онкологического диспансера проанкетированы 634 респондентки (основная группа – 213 больных раком шейки матки и 421 практически здоровые – контрольная группа) в период 2015–2017 гг. Методом «случай – контроль» установлено 18 наиболее информативных факторов в возникновении рака из 46 учтенных.

Имея в виду, что факторы действуют в совокупности, в исследовании была проведена оценка их естественных связей на основе метода многомерного шкалирования и дисперсионного анализа. В результате получено шесть медико-социальных показателей, образующих информативный комплекс: Ф18 (возраст начала половой жизни), Ф23 (возраст женщины при первых родах), Ф24 (количество абортов), Ф26 (рождение крупного плода), Ф27 (травма шейки матки при родах), Ф31 (вирусные инфекции гениталий).

Вычисленная дискриминантная функция определения риска заболевания приобрела следующий вид:

$$DF = - 0,36 (Ф18) - 0,15 (Ф23) - 0,24 (Ф24) - 0,34 (Ф26) - 0,18 (Ф27) - 0,52 (Ф31) + 2,99.$$

Средняя ошибка уравнения составила 4,8%.

Если результатом вычислений оказывается отрицательное число – риск возникновения рака шейки матки имеет место. Если положительное – риск отсутствует.

В результате проведенного исследования подтверждена важная роль экзогенных и эндогенных факторов в этиологии рака шейки матки, характерных для женского населения Чеченской Республики (возраст начала половой жизни, возраст женщины при первых родах, количество аборт, рождение крупного плода, травма шейки матки при родах, вирусные инфекции гениталий).

На основе дискриминантного уравнения получена диагностическая карта, которая может быть использована для индивидуального прогнозирования риска заболевания в условиях первичной медико-санитарной помощи. Для внедрения диагностической карты в работу практического здравоохранения Республики Чечня врачами первичного звена (терапевты, акушеры-гинекологи, врачи общей практики), средним медицинским персоналом смотровых кабинетов, кабинетов доврачебного приема, фельдшерско-акушерских и фельдшерских пунктов, а также на одном из этапов проведения диспансеризации населения (профилактическое консультирование) разработана удобная в применении диагностическая карта индивидуального прогнозирования риска заболевания.

**Диагностическая карта прогнозирования риска  
заболевания раком шейки матки**

**Ф. И. О. обследуемой** \_\_\_\_\_

Факторы риска	Коэффициент весомости фактора, $k_{фр}$	Групповой коэффициент, $k_{гр}$	Произведение $k_{фр} * k_{гр}$
<b>ВНПЖ – возраст начала половой жизни</b>			
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		
<b>ВЖПР – возраст женщины при первых родах</b>			
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		
<b>КА – количество аборт</b>			
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		
<b>КП – рождение крупного плода</b>			
1 – да	1,4	–0,34	
2 – нет	1,0		
<b>ТШМ – травма шейки матки при родах</b>			
1 – да	1,5	–0,18	
2 – нет	0,9		4
<b>ВИ – вирусная инфекция гениталий</b>			
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			

При осуществлении диспансеризации, профилактических осмотров и скринингового обследования населения с целью ранней диагностики и повышения эффективности этих мероприятий большое значение имеет выделение групп риска заболевания с использованием карты индивидуального прогнозирования для проведения углубленного обследования высококвалифицированными специалистами (акушерами-гинекологами, онкологами и др.) с применением высокоинформативных дорогостоящих методов исследования (кольпоскопия, цитологическое, гистологическое, иммуноморфологическое исследования, опухолевые маркеры, КТ, МРТ, УЗИ и др.). Проведение углубленного обследования не всего населения, а только среди контингента повышенного онкологического

риска имеет большое экономическое значение и позволяет рационально использовать ограниченный кадровый потенциал здравоохранения и значительно сокращает использование высокоинформативных дорогостоящих методов диагностики этого заболевания.

Изучение условий жизни населения, возможности быстрого обращения в медицинские учреждения, особенно в смотровые кабинеты, которые до 2016 г. не были организованы ни в одном районе республики (25 смотровых кабинетов создано только к 2018 г.), учет особенностей менталитета послужили основой разработки решения главной задачи исследования – повышения охвата женского населения скринингом, его точности, совершенствования методов диагностики с целью увеличения выявляемости предраковых заболеваний и ранних форм рака шейки матки. Для повышения охвата женского населения скрининговым обследованием, а также учитывая, что основным этиологическим фактором в канцерогенезе рака шейки матки является ВПЧ, нами использован метод самостоятельного взятия влагалищного содержимого для ВПЧ-тестирования и цитологического исследования методом жидкостной цитологии среди женщин горных сельских населенных пунктов Чеченской Республики. Исследование проведено в 2019 г. 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 заселения – 5,1 и 5,7 чел./км<sup>2</sup> соответственно. Численность женского населения в этих районах составила 4 521 человек.

В программе скринингового обследования приняли участие 1 803 женщины. Возраст обследуемых от 25 до 65 лет. Средний возраст 42,5±0,6 года. Наибольшая часть обследуемых 1 084 (60,1%) была от 25 до 45 лет, то есть репродуктивного возраста. Охват скринингом составил 79,2%.

Среди 1 803 женщин только 1 076 (58,7%) проходили обследование в разные сроки в смотровом кабинете или у врача акушера-гинеколога до

включения их в скрининговое исследование (в течение года 343 (19,0%) женщины, в течение трех лет – 354 (19,7%), пяти – 298 (16,5%), шести лет – 81 (4,5%)).

Самостоятельное взятие материала после проведения инструктажа по его забору женщины проводили в домашних условиях, используя устройство Qvintip, прошедшее регистрацию в Российской Федерации в 2019 г. Биологический материал использовался для выполнения комбинированного скрининга: молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирование) и цитологического (жидкостная цитология) исследований. В результате проведенного исследования с помощью метода жидкостной цитологии была выявлена следующая цитологическая патология: ASCUS – у девяти обследуемых, LSIL – у двух, HSIL – у трех, SCC – у двух, AIS – у одной обследуемой.

При выполнении ВПЧ-тестирования использовали систему careHPV на основе метода гибридизации нуклеиновых кислот *in vitro*. В исследовании определяли 14 типов ВПЧ ВОР – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й. В результате из 1 803 обследуемых выявлены 359 (21,3%) женщин, инфицированных ВПЧ. Необходимо отметить, что в группе риска из 359 инфицированных ВПЧ ВОР чаще встречались нерожавшие (31 человек (8,6%) и 117 (6,5%) соответственно) в сравнении с общим числом принявших участие в скрининге. У женщин, не проходивших обследование в смотровом кабинете (до включения в программу скрининга) шесть и более лет, процент инфицированности ВПЧ был выше, чем в группе проходивших обследование в разные сроки (27,9% и 14,6% соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

Среди обследуемого женского населения горной сельской местности процент инфицированности ВПЧ оказался ниже, чем в мире. Так, по данным научной литературы, в мире около 30% населения инфицировано ВПЧ. В Чеченской Республике указанные факторы риска встречаются реже в связи с особенностями полового поведения и менталитета населения, чем и объясняется

более низкий процент инфицированности женского населения ВПЧ.

Все 359 ВПЧ-инфицированных женщин (группа риска), среди которых 17 с цитологической патологией, прошли углубленное обследование у онкогинеколога на базе республиканского онкологического диспансера. Все обследуемые с отклонениями в цитограмме (интроэпителиальные плоскоклеточные повреждения низкой и высокой степени и рак) были инфицированы ВПЧ ВОР. Этим женщинам выполнено классическое цитологическое исследование клеточного материала, полученного традиционным способом из влагалищной порции шейки матки и цервикального канала, и расширенная кольпоскопия. В результате проведения традиционного цитологического исследования диагностировано: ASCUS – в шести случаях, LSIL – в трех, HSIL – в 11, SCC – в двух, AIS – в одном случае. По результатам кольпоскопии установлены следующие диагнозы: эктопия эпителия – в 112 случаях, йоднегативная зона – в 54, зона незавершенной трансформации – в 124, полип цервикального канала – в двух, рубцовая деформация шейки матки – в восьми, лейкоплакия шейки матки – в 14, рак (подозрение на рак) – в двух случаях. У 64 обследуемых (17,0%) патологии не диагностировано.

Предраковая патология и рак шейки матки в группе 1 803 обследуемых при использовании способа самозабора влагалищного содержимого методом жидкостной цитологии была диагностирована в 17 случаях, а в группе риска, состоящей из 359 женщин (после проведения углубленного обследования), традиционным цитологическим методом – в 23 случаях. При использовании метода самозабора биологического материала (влагалищного содержимого) диагностика атипических клеток была выше, чем при использовании традиционного метода в 1,5 раза (9 и 6 соответственно). Интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения высокой и низкой степени при использовании самозабора влагалищного материала методом жидкостной цитологии 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. Во всех случаях диагностирована I стадия злокачественного опухолевого процесса).

Различия в уровне диагностики в сравниваемых методах можно объяснить тем, что при традиционном цитологическом исследовании материал получали только у обследуемых, относящихся к группе риска, а не у всех женщин, проходящих скрининг. При самостоятельном заборе влагалищного содержимого клеточный материал берется женщиной из влагалища, а при традиционном способе забор материала производится медицинским работником из влагалищной порции и цервикального канала. Нередко встречаются случаи цервикального поражения шейки матки (интраэпителиальные неоплазии, эндофитная форма рака и др.), особенно при начальных формах опухолевого процесса, и клеточный материал, содержащий патологические клетки эндоцервикса, для исследования может быть получен методом самостоятельного забора не во всех случаях. Но при этом необходимо отметить следующую закономерность: даже при отсутствии изменения в цитограмме (метод самозабора) при наличии опухолевого процесса ВПЧ-тест в 100% был положительным.

Результаты гистологического исследования биопсийного материала шейки матки были следующими: 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 ороговевающий рак – в двух и один случай аденокарциномы. Во всех случаях диагностирована I стадия опухолевого процесса.

При сопоставлении результатов цитологического и гистологического исследований выявлено по два случая ложноположительных результатов при использовании метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического исследования; шесть ложноотрицательных – при

самозаборе влагалищного содержимого и четыре – при традиционном цитологическом исследовании.

В результате проведенного комплексного инструментального и лабораторного обследований 359 ВПЧ-инфицированных и с выявленными цитологическими изменениями диагностировано 164 случая патологии, в том числе 24 предраковых заболевания и рака шейки матки (21 – интраэпителиальных плоскоклеточных повреждения низкого и высокого риска (в том числе случай *carcinoma in situ*), три – инвазивного рака).

Эффективность использования метода самозабора влагалищного содержимого при проведении скрининга среди 1 803 женщин горных сельских районов Чеченской Республики: чувствительность 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, из них рака шейки матки – 1,7 на 1 000 обследуемых, а в группе риска (359 обследуемых) значительно выше – 64,6 и 8,3 соответственно.

Учитывая низкий охват скрининговым обследованием, отсутствие случаев активной диагностики рака на протяжении нескольких лет, а также особенности менталитета населения в Чеченской Республике, применение метода самостоятельного забора материала для скрининга рака шейки (на основе ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии) является оптимальным для повышения охвата женского населения профилактическим обследованием, выделения группы риска и проведения среди нее углубленного обследования.

Для определения точности метода жидкостной цитологии при проведении скрининга (с помощью метода самозабора) и традиционного цитологического исследования (при проведении оппортунистического скрининга) мы сопоставили результаты скринингового обследования 1 803 женщин с помощью метода самозабора и результаты проведенного в 2017 г.

цитологического исследования, выполненного 1 000 женщин, которые проходили обследование у врача акушера-гинеколога с профилактической целью или в смотровых кабинетах поликлиник г. Грозного. В традиционном цитологическом исследовании 1 000 мазков (оппортунистический скрининг) интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения низкого и высокого риска диагностированы в восьми случаях, инвазивный рак шейки матки и *carcinoma in situ* не были выявлены активно ни в одном случае. Выявляемость предраковой патологии при оппортунистическом скрининге с использованием традиционного взятия клеточного материала составила 8,0 и 0,0 – злокачественных новообразований в на 1 000 обследуемых.

Применение метода самостоятельного забора влагалищного содержимого на основе жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199 позволило повысить уровень диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в 1,7 раза по сравнению с традиционным цитологическим скринингом (13,3 и 8,0 на 1 000 обследуемых соответственно).

В целом использование диагностической карты и самостоятельного забора влагалищного содержимого для комбинированного исследования (ВПЧ-тестирование и жидкостная цитология) является основой значительного увеличения охвата обследованием женского населения и, как следствие, повышения уровня диагностики предраковой патологии и начальных форм злокачественных новообразований шейки матки и особенно важно – без изменения сложившихся национальных традиций и менталитета женского населения республики. Эти позиции положены в основу разработки научно-обоснованных методологических рекомендаций по созданию комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки под руководством Министерства здравоохранения Чеченской Республики и специалистов республиканского онкологического диспансера. Такая профилактическая программа будет отвечать всем требованиям

скрининга по простоте использования, обеспечению строгой преемственности всех его этапов, последующего углубленного обследования и лечения больных с выявленной патологией как специалистами-онкологами республики, так и врачами других специальностей.

На основе проведенного исследования достигнуто совершенствование скрининга в условиях Чеченской Республики:

- разработана для практического применения диагностическая карта прогнозирования риска заболевания раком шейки матки;
- применяется метод самостоятельного забора влагалищного материала;
- проводится комбинированное исследование – молекулярно-биологическое (ВПЧ-тест) и цитологическое (метод жидкостной цитологии).

Результаты проведенного исследования послужили основой разработки научно-обоснованных методологических рекомендаций для создания комплексной национальной целевой программы профилактики рака шейки матки в условиях Чеченской Республики». Все это позволит значительно повысить эффективность проведения профилактических мероприятий и уровень диагностики предраковой патологии и рака шейки матки при проведении скрининга в условиях послевоенного создания первичного медико-санитарного звена и специализированной онкологической помощи. В результате активной работы вновь созданной онкослужбы в республике показатель активной диагностики рака шейки матки в 2018 г. достиг 41,3%, а в 2020 г. – 51,8% (профилактическая выявляемость в 2013–2014 и 2017 гг. 0%, в 2016 г. 5,6%).

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 51,8% 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 метода самозабора 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 тыс. 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, УЗ 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 среди женщин, относящихся к группе повышенного риска, а так же среди ВПЧ-инфицированных 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 самозабора 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.

Планируется подготовка документов для получения государственного патента на изобретение способа самозабора влагалищного содержимого при проведении комбинированного (ВПЧ-тестирования и жидкостной цитологии) скрининга рака шейки матки с использованием питательной среды 199.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>ВГ</b>	вирус герпеса
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ВОР</b>	высокий онкогенный риск
<b>ВПЧ</b>	Вирус папилломы человека
<b>ГБ</b>	городская больница
<b>ДБ</b>	детская больница
<b>ж/д</b>	железная дорога
<b>ЖЦ</b>	жидкостная цитология
<b>ЗНО</b>	злокачественные новообразования
<b>ИГХ</b>	иммуногистохимическое исследование
<b>КТ</b>	компьютерная томография
<b>ЛДЦ</b>	лечебно-диагностический центр
<b>ЛПУ</b>	лечебно-профилактическое учреждение
<b>МАИР</b>	Международное агентство по изучению рака
<b>МРТ</b>	магнитно-резонансная томография
<b>НМИЦ</b>	Национальный медицинский исследовательский центр
<b>ООН</b>	Организация объединенных наций
<b>ПГИ</b>	патологогистологическое исследование
<b>ПКР</b>	Популяционный канцер-регистр
<b>РБ</b>	районная больница
<b>РКБ</b>	республиканская клиническая больница
<b>РОД</b>	республиканский онкологический диспансер
<b>РФ</b>	Российская Федерация
<b>РШМ</b>	рак шейки матки
<b>СКФО</b>	Северо-Кавказский федеральный округ
<b>ЧР</b>	Чеченская Республика
<b>Ц/а</b>	цитологический анализ

<b>ЦМВ</b>	цитомегаловирус
<b>ЦРБ</b>	центральная районная больница
<b>ЦЦЛ</b>	централизованная цитологическая лаборатория
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ФАП</b>	фельдшерско-акушерский пункт
<b>ФО</b>	федеральный округ
<b>ФП</b>	фельдшерский пункт
<b>ЮФО</b>	Южный федеральный округ
<b>AIS</b>	аденокарцинома
<b>ASC</b>	атипические клетки
<b>CIN</b>	интраэпителиальная неоплазия
<b>HSIL</b>	интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения высокой степени
<b>IARC</b>	Международное агентство по изучению рака
<b>LSIL</b>	интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения низкой степени
<b>SCC</b>	плоскоклеточная карцинома
<b>TBS</b>	классификация патологических изменений шейки матки Бетесда (2014)
<b>TNM</b>	Международная классификация стадий злокачественных новообразований

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградов // Онкогинекология. – 2018. – № 3. – С. 64–78.
2. Александрова, Ю.Н. Изучение встречаемости папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю.Н. Александрова. – СПб., 2001. – 20 с.
3. Алтаева, А.А. Роль вируса папилломы человека в развитии плоскоклеточного рака гениталий у женщин в менопаузе / А.А. Алтаева, С.В. Кулешова // Исследования в практической медицине. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 23–24.
4. Амелюшкина, В.А. Новая технология для стандартного приготовления цитологических препаратов // Лабораторная медицина. – 2008. – № 6. – С. 12–14.
5. Андосова, Л.Д. Клинико-лабораторные аспекты в оценке заболеваний шейки матки при папилломавирусной инфекции: Дис. ... д-ра мед. наук / Л.Д. Андосова. – М., 2015. – 262 с.
6. Апгар, Б.С. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное руководство / Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер / Пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской. – М.: Практическая медицина, 2012. – 496 с.
7. Аполихина, И.А. Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием теста самозабора материала / И.А. Аполихина, Л.К. Баширова, Л.И. Летникова и соавт. // Акуш. и гин. – 2018. – № 11. – С. 98–104.
8. Аполихина, И.А. Современные возможности организации скрининга рака шейки матки / И.А. Аполихина, Е.В. Филиппенкова, Е.Г. Додова и соавт. // Акуш. и гин. – 2016. – № 6. – С. 12–18.

9. Аркадьева, Т.В. Выявление и уточняющая диагностика предраковых заболеваний женских половых органов: Пособие для врачей / Т.В. Аркадьева, М.Г. Леонов, Е.Н. Рудь и соавт. – М., 2000. – 36 с.
10. Артымук, Н.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самозабора влагалищного отделяемого / Н.В. Артымук, К.В. Марочкой // Акуш. и гин. – 2016. – № 3. – С. 85–91.
11. Ахметзянова, А.В. Клиническое значение онкопротеинов E7 и p16ink4a в диагностике и лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени: Дис. ... канд. мед. наук / А.В. Ахметзянова. – Казань, 2012. – 119 с.
12. Ашрафян, Л.А. Горжусь нашими учеными, которые сделали очень многое не только для российской, но и для мировой онкогинекологии / Л.А. Ашрафян // Гинекология. Эндокринология. – 2018. – № 2 (146). – С. 4–5.
13. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивных органов (Этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
14. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
15. Баггиш, М. Кольпоскопия. Атлас-справочник / Под ред. В.М. Нечушкиной; пер. с англ. – М.: Практика, 2008. – 865 с.
16. Баггиш, М.С. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии / М.С. Баггиш, М.М. Каррама / Пер. с англ. под ред. Л.В. Адамян – Лондон, 2009. – 1184 с.
17. Барчук, А.А. Скрининг рака и смертность / А.А. Барчук, А.М. Беляев, А.В. Филочкина и соавт. // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17. – № 4. – С. 229–246.
18. Бауэр, Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Пер. с нем. О.А. Зубановой; под ред. С.И. Роговской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 188 с.

19. Бахидзе, Е.В. Вторичная профилактика рака шейки матки. Скрининг / Е.В. Бахидзе, П.А. Архангельская – С. 40–68. В кн.: Рак шейки матки / Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 437 с.
20. Бахидзе, Е.В. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.Л. Аршавская // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3 (51). – С. 34–40.
21. Бахидзе, Е.В. Возможности оценки прогноза развития неоплазий шейки матки с помощью новейших молекулярно-биологических методов / Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, П.А. Архангельская и соавт. // Вопр. онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 3. – С. 397–400.
22. Бахлаев, И.Е. Рак шейки матки в Карелии / И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур, А.А. Мехетько и соавт. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 1. – С. 22–28.
23. Беляева, С.А. Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников и его рецидивов: Дис. ... канд. мед. наук / С.А. Беляева. – СПб., 2018. – 203 с.
24. Болгова, Л.С. Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, Л.И. Воробьева и соавт. – М., 2007. – 34 с.
25. Бохман, Я.В. Общая гипотеза патогенеза рака гениталий / Я.В. Бохман // Тез. докладов Всероссийского симпозиума «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения». – Псков, 23–24 мая. – Псков, 1985. – С. 33–36.
26. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
27. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 304 с.



28. Бохман, Я.В. Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей / Я.В. Бохман, В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов. – Л.: Медицина, 1983. – С. 11–22.

29. Бочкова, А.Г. Роль смотровых кабинетов в улучшении показателей выживаемости больных злокачественными новообразованиями шейки матки по Челябинской области за 2005–2015 гг. / А.Г. Бочкова, А.С. Доможирова, И.А. Аксенова и соавт. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2019. – № 1. – С. 30–35.

30. Вакцина для профилактики рака шейки матки / Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. под общей ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 192 с.

31. Василевская, Л.Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки / Л.Н. Василевская, М.Л. Винокур, Н.И. Никитина. – М.: Медицина, 1987. – 157 с.

32. Вахабова, Г.А. Состояние шейки матки у беременных после различных методов лечения: Дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Вахабова. – Н. Новгород, 2019. – 162 с.

33. Виды, К. Диагностика рака шейки матки / К. Виды, Ю. Керски. – Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1964. – 220 с.

34. Вишневская, Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е. Вишневская. – Минск: Вышэйшая школа, 2002. – 416 с.

35. Вишневская, Е.Е. Ошибки в онкогинекологической практике / Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман. – Минск: Вышэйшая школа, 1994. – 288 с.

36. Волошина, Н. Современные аспекты патологии шейки матки / Н. Волошина // Жіночий лікар. – 2008. – № 3. – С. 16.

37. Гавриш, Ю.Е. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клиничко-морфологическая характеристика и отдаленные результаты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, Ю.Н. Трифанов и соавт. // Вопр. онкологии. – 2019.

– Т. 65. – № 3. – С. 414–421.

38. Гарин, А.М. Рак шейки матки. В кн. Гарин. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. – М., 2006. – С. 241–256.

39. Гатагажева, З.М. Оценка информативности региональной скрининговой программы по выявлению патологии шейки матки / З.М. Гатагажева, З.Х. Узденова, О.В. Зеленовай // Акуш. и гин. – 2019. – № 7. – С. 98–102.

40. Гатагажева, З.М. Онкоэпидемиологические особенности заболеваемости раком шейки матки в условиях Республики Ингушетия / З.М. Гатагажева, Т.В. Шелякина, А.А. Канторова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 2. – С. 49.

41. Гатагажева, З.М. Использование карты диагностических прогностических коэффициентов для определения онкоэпидемиологических аспектов риска развития рака яичников / З.М. Гатагажева, В.П. Никитина, Г.А. Неродо и соавт. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 135.

42. Гатагажева, З.М. Оценка состояния онкогинекологической помощи женскому населению Республики Ингушетия / З.М. Гатагажева, Т.В. Шелякина, М.Г. Леонов и соавт. // Известия высших учебных заведений Северо-Кавказского региона. – 2012. – № 3. – С. 96–100.

43. Головина, В.А. Оценка эффективности крио- и лазерной деструкции шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией и цервикальной интраэпителиальной неоплазией / В.А. Головина // Тез. Российского симпозиума по онкогинекологии с международным участием. – СПб., 1994. – С. 61–62.

44. Голованова, В.А. Значение инфицированности вирусом папилломы человека (HPV) в возникновении дисплазий шейки матки у девушек-

подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Голованова. – СПб., 1998. – 24 с.

45. Гончаревская, З.Л. Современные методы скрининга рака шейки матки и ВПЧ-тест: клинико-экономическая эффективность / З.Л. Гончаревская, Н.П. Лапочкина, П.И. Некрасов и соавт. // Доктор Ру. Специальный выпуск. – 2014. – № 1. – С. 11–16.

46. Гончаревская, З.Л. Результаты ВПЧ-тестирования в скрининге / З.Л. Гончаревская, Л.А. Терехнева, О.Ю. Шипулина и соавт. // Сб. трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» / Под ред. В.И. Покровского. – М., 2014. – Т. 1. – С. 196–197.

47. Григорьева, И.Н. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки / И.Н. Григорьева, А.Г. Кедрова, О.А. Глазкова и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология / Онкогинекология. – 2007. – № 3. – С. 54–57.

48. Гусаков, К.И. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека / К.И. Гусаков, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская и соавт. // Акуш. и гин. – 2019. – № 8. – С. 33–39.

49. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2002. – 281 с.

50. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2005. – 293 с.

51. Демина, Т.Н. Современные тенденции в ведении беременных пациенток с патологией шейки матки (лекция для врачей-курсантов) / Т.Н. Демина, С.Д. Павлушенко, М.Н. Руднева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 111–116.

52. Дикке, Г.Б. Современные подходы к вторичной профилактике рака шейки матки / Г.Б. Дикке // Акуш. и гин. – 2018. – № 4. – С. 131–136.

53. Дикке, Г.Б. Превентивные стратегии в снижении заболеваемости раком шейки матки. «Полумеры» или новые подходы / Г.Б. Дикке // Акуш. и гин. – 2018. – № 8. – С. 16–23.

54. Дмитриюкова, М.Ю. Молекулярно-биологические особенности вируса папилломы человека и риск развития цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки / М.Ю. Дмитриюкова., Л.И. Короленкова, Т.Н. Романюк и соавт. // Акуш. и гин. – 2019. – № 2. – С. 113–119.

55. Доброхотова, Ю.Э. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, Е.И. Боровкова и соавт. // Акуш. и гин. – 2018. – № 12. – С. 42–49.

56. Довлетханова, Э.Р. Папилломавирусная инфекция: теоретические и практические аспекты / Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 88 с.

57. Дьяков, И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний / И.А. Дьяков // Мед. совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108.

58. Дуфинец, И.Е. Профилактика и выбор тактики лечения патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, у молодых нерожавших женщин: Дис. ... канд. мед. наук / И.Е. Дуфинец. – Самара, 2019. – 149 с.

59. Ершов, В.А. Неоплазии эпителия шейки матки / В.А. Ершов. – СПб.: Человек, 2016. – 200 с.

60. Жирарди, Ф. Кольпоскопия и патология шейки матки по Бургхардту / Ф. Жирарди, О. Райх, К. Тамуссино и соавт. / Пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 240 с.

61. Заболевания шейки матки / Под ред. Ш.Х. Ганцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 160 с.

62. Заридзе, Д.Г. Профилактика рака: Руководство для врачей / Д.Г. Заридзе. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.

63. Зароченцева, Н.В. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.В. Зароченцева, М.Ю. Белая, Л.К. Джиджихия // Гинекология. Эндокринология. – 2018. – № 2 (146). – С. 52–58.

64. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.П. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. – 244 с.

65. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.П. Петровой. – М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250 с.

66. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.П. Петровой. – М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

67. Кавонга, М. Обеспечение эффективности охвата скринингом рака шейки матки в ЮАР благодаря человеческим ресурсам и развитию системы здравоохранения / М. Кавонга, Ш. Фонн // Проблемы репродуктивного здоровья – 2008. – Т. 16. – № 32. – С. 21–31.

68. Кадиев, Д.А. Чеченская Республика / Д.А. Кадиев. – М., 2011. – с. 384 с.

69. Казаишвили, Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии / Т.Н. Казаишвили // Исследования в практической медицине. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 80–81.

70. Канторова, А.А. Эпидемиология рака основных локализаций женских половых органов в Ростовской области. Оптимизация организационных форм их

выявления (на модели рака шейки матки): Дис. ... канд. мед. наук / А.А. Канторова. – Ростов н/Д., 2011. – 1999. – 204 с.

71. Каприн, А.Д. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина и соавт. // Исследования и практика в медицине. – 2015. – № 2 (1). – С. 36–41.

72. Кадырова, А.Э. Клинико-патогенетические особенности патологических процессов шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук / А.Э. Кадырова. – М., 2017. – 200 с.

73. Кира, Е.Ф. Оптимизация скрининга инфекций влагалища, ассоциированных с вирусами папилломы человека / Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, М.В. Боброва и соавт. // Акуш. и гин. – 2018. – № 8. – С. 167–173.

74. Киселев, В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян, С.О. Бударина и соавт. // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 174–180.

75. Киселев, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев. – М.: Димитрид График Групп (ПИК ВИНТИ), 2004. – 179 с.

76. Киселев, В.И. Новая парадигма прогрессии цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек, Л.А. Ашрафян и соавт. // Акуш. и гин. – 2019. – № 1. – С. 5–12.

77. Клиническая онкогинекология / Под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. – Т. 1. – 316 с.

78. Коган, Е.А. Ранняя диагностика ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у женщин до 30 лет и старше / Е.А. Коган, Н.М. Файзуллина, Ц. Ли и соавт. // Акуш. и гин. – 2015. – № 9. – С. 62–67.

79. Коломиец, Л.А. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова. – Томск: Изд-во НТЛЮ, 2002. – 97 с.

80. Комарова, Л.Е. Состояние проблемы ранней диагностики патологии шейки матки в настоящее время (обзор литературы) / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова // Онкогинекология. – 2018. – № 1. – С. 43–49.

81. Комарова, Л.Е. Цитологический скрининг рака шейки матки в настоящее время / Л.Е. Комарова, Ю.Г. Паяниди // Мат. Российской научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологической практике: 70 лет онкологической службы Алтайского края». Барнаул, 30 июня – 1 июля 2016. – Барнаул, 2016. – С. 8–14.

82. Комарова, Э.С. Рак шейки матки можно предотвратить / Э.С. Комарова // Вместе против рака. Пациентам и их близким. – 2007. – № 1. – С. 40–41.

83. Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое руководство. – ВОЗ, 2006. – 274 с.

84. Короленкова, Л.И. Аномальные цервикальные мазки при неизменной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака / Л.И. Короленкова // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/Гинекология. – 2011. – № 3. – С. 74–78.

85. Короленкова, Л.И. Инвазивный рак шейки матки – упущенные возможности диагностики CIN / Л.И. Короленкова // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

86. Короленкова, Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III / Л.И. Короленкова // Акуш. и гин. – 2012. – № 3. – С. 54–59.

87. Короленкова, Л.И. Клинико-морфологическая концепция

возникновения и течения тяжелых CIN / Л.И. Короленкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 6. – № 6. – С. 18–22.

88. Короленкова, Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки / Л.И. Короленкова. – М., 2017. – 300 с.

89. Костин, А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин, В.В. Старинский, Ю.В. Самсонов и соавт. // Исследования и практика в медицине. – 2016. – № 1 (3). – С. 66–78.

90. Коханевич, Е.В. Кольпоскопия. Атлас / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Суменко. – Киев: Вища школа, 1997. – 50 с.

91. Кузнецов, В.В. Рак шейки матки / В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко, А.И. Лебедев и соавт. В кн.: Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М., 2005. – С. 101–154.

92. Куевда, Д.А. Комплекс молекулярно-биологических методик для скрининга рака шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Куевда. – СПб., 2013. – 176 с.

93. Кулаков, В.И. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / В.И. Кулаков, Й. Паавонен, В.Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 56 с.

94. Лалианци, Э.И. Клинико-популяционная оценка эффективности оказания медицинской помощи онкогинекологическим больным: Дис. ... канд. мед. наук / Э.И.. – СПб., 2014. – 128 с.

95. Леонов, М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Леонов. – Ростов н/Д., 2011. – 46 с.

96. Леонов, М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на



модели Краснодарского края): Дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Леонов. – Ростов н/Д., 2011. – 352 с.

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

98. Леонов, М.Г. Цитологическая диагностика рака яичников: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева и соавт. – Краснодар: Трил-Мил, 2016.

99. Леонов, М.Г. Скрининг и цитологическая диагностика рака шейки матки: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко, Х.У. Ахматханов и соавт. – Новороссийск, 2018. – 40 с.

100. Леонов, М.Г. Состояние онкологической помощи женщинам со злокачественными новообразованиями шейки матки в Краснодарском крае / М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко, А.П. Левченко и соавт. // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 110–112.

101. Леонов, М.Г. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина. – М.: Вузовская книга, 2012. – 288 с.

102. Леонов, М.Г. Оптимизация скрининга рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Я.Х-Б. Ершова // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 102–105.

103. Леонов, М.Г. Исторические аспекты цитологического скрининга рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Л.В. Лукьянова и соавт. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 4 (36). – С. 6–11.

104. Леонов, М.Г. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Г.А. Неродо // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 4. – С. 59–64.

105. Леонов, М.Г. Возможности прогнозирования риска возникновения рака мочевого пузыря / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхагапсо // Национальное здоровье. – 2015. – № 3–4. – С. 30 – 40.
106. Леонов, М.Г. Оценка факторов риска возникновения рака мочевого пузыря / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхагапсо // Главный врач Юга России. – 2015. – № 2 (43). – С. 34–37.
107. Леонов, М.Г. Современные возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и своевременной профилактики его рецидивов / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхагапсо. – Краснодар: Трил-Мил, 2017. – 216 с.
108. Леонов, М.Г. Современные организационные формы профилактики рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, С.Н. Чернов / Онкогинекология. – 2013. – № 3 – С. 35–41.
109. Леонов, М.Г. Рак вульвы. Диагностика и лечение: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, С.Н. Чернов и соавт. – Краснодар, 2017. – 40 с.
110. Лисянская, А.С. Вирусологические и иммунологические методы в ранней диагностике рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Евстигнеева. – СПб., 2001. – 24 с.
111. Максимов, С.Я. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов, А.Г. Косников и соавт. // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 4. – С. 496–500.
112. Мамедова, Л.Т. Осложнения хирургического, комбинированного и лучевого лечения рака шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста / Л.Т. Мамедова, Н.И. Лазарева, Л.Ш. Усманова и соавт. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – №. 4. – С. 31–35.
113. Манухин, И.Б. Проблемы и перспективы цервикального скрининга / И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина // Акуш. и гин. – 2006. – Приложение. – С. 51–55.

114. Марочко, К.В. Оптимизация вторичной профилактики предрака и рака шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук / К.В. Марочко. – Томск, 2017. – 154 с.

115. Марочко, К.В. Проблемы диагностики рака шейки матки в Кемеровской области / К.В. Марочко, Н.В. Артымук, Т.И. Фетисова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 4. – С. 31–35.

116. Маршетта, Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика / Ж. Маршетта, Декамп Ф. / Пер. с франц. под общей ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.

117. Марьина, Л.А. Рак шейки и тела матки: Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137 / Л.А. Марьина, В.Н. Чехонадский, М.И. Нечушкин и соавт. – М.: Вентана-Граф, 2004. – 432 с.

118. Мзарелуа, Г.М. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести / Г.М. Мзарелуа, Н.М. Назарова, М.Е. Некрасова и соавт. // *Акуш. и гин.* – 2018. – № 4. – С. 94–100.

119. Мерабишвили, В.М. Анализ онкологической заболеваемости и оценка эффективности лечения злокачественных опухолей женских гениталий в Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили, С.П. Попова, А.Ф. Урманчеева и соавт. // *Вопр. онкологии*. – 1999. – Т. 46. – № 3. – С. 233–237.

120. Миллер, А.Б. Программы скрининга на рак шейки матки: организационные рекомендации / А.Б. Миллер. – М.: Медицина, 1994. – 64 с.

121. Минкина, Г.Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Н. Минкина. – М., 1999. – 38 с.

122. Минкина, Г.Н. Возможности вакцинопрофилактики в ликвидации рака шейки матки: достижения и перспективы / Г.Н. Минкина // *Акуш. и гин.* – 2019. – № 8. – С. 40–44.

123. Минкина, Г.Н. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Г.Н. Минкина, В.С. Калинина, М.В.

Гаврикова и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – № 1. – С. 109–113.

124. Минкина, Г.Н. Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А. Франк. – М.: Аэрограф-медиа, 2001. – 112 с.

125. Михайлова, Н.А. Патологическое обоснование к применению этиотропной и патогенетической терапии у женщин репродуктивного периода при цервикальной интраэпителиальной неоплазии: Дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Михайлова. – Омск, 2004. – 260 с.

126. Михетько, А.А. Рак шейки матки в Республике Карелия, эпидемиология и скрининг / А.А. Михетько // Вопр. онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 6. – С. 660–663.

127. Михетько, А.А. Цитологический скрининг, диагностика и лечение предопухолевых заболеваний и рака шейки матки: Пособие для врачей / А.А. Михетько, О.А. Лавринович, В.И. Новик. – СПб., 2017. – 32 с.

128. Михетько, А.А. Скрининг, цитологическая диагностика и тактика ведения больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки: Учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.А. Михетько, О.Е. Лавринович, В.И. Новик и соавт. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 76 с.

129. Мурашко, Р.А. Распространенность злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2011–2015 гг. (по данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края) / Р.А. Мурашко, Л.Г. Тесленко, Л.Л. Степанова // Национальное здоровье. – 2016. – № 3–4. – С. 33–47.

130. Напалков, Н.П. Злокачественные опухоли (по данным стран – членов СЭВ) / Н.П. Напалков, В.М. Мерабишвили // Сб. научных работ. – Л., 1986. – С. 74–102.

131. Нефедов, О.Н. Заболеваемость и смертность населения Краснодарского края вследствие рака кожи / О.Н. Нефедов // Кубанский

научный медицинский вестник. – 2006. – № 1–2. – С. 68–70.

132. Нефедов, О.Н. Роль отдельных факторов риска в возникновении рака кожи среди населения Краснодарского края / О.Н. Нефедов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 1–2. – С. 71–74.

133. Нефедов, О.Н. Медико-социальное исследование кожи (распространенность, факторы риска, совершенствование специализированной помощи): Дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Нефедов. – СПб., 2006. – 178 с.

134. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 156–165.

135. Новик, В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И. Новик // Российский онкол. жур. – 2006. – № 1. – С. 47–49.

136. Новик, В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 2. – С. 66–71.

137. Новик, В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки / В.И. Новик. – СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2012. – 128 с.

138. Новик, В.И. Цитоморфологическая диагностика новообразований тела матки / В.И. Новик. – СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2014. – 112 с.

139. Новик, В.И. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами / В.И. Новик, А.С. Вишневецкий, Н.Р. Сафронникова и соавт. // Новости клинической цитологии России. – 2000. – № 4 (3–4). – С. 86–87.

140. Новикова, Е.Г. Радикальная абдоминальная трахелэктомия / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов, О.С. Балахонцева. – М.: Практическая медицина, 2012. – 112 с.

141. Новикова, Е.Г. Ошибки в диагностике и лечении рака шейки матки / Е.Г. Новикова, Е.Т. Антошечкина. // Ошибки в клинической онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001, – С. 422–434.

142. Новикова, Е.Г. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии / Е.Г. Новикова, В.И. Чиссов, О.Г. Чулкова и соавт. – М.: Издательский дом ВИДАР, 2000. – 112 с.

143. Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Краснопольского. – М.: СИМК, 2017. – 160 с.

144. Овсянникова, Т.В. Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие / Т.В. Овсянникова, И.О. Макарова, Н.А. Шешукова и соавт. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 64 с.

145. Онкогеронтология: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. – СПб.: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

146. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения / Под ред. Дж.Р. Смита, Д. Хили, Дж. Дель Приоре; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. – М.: Практическая медицина, 2010. – 40 с.

147. Опухоли шейки матки: Руководство для врачей. Морфологическая диагностика и генетика / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 118 с.

148. Опухоли тела и шейки матки: Руководство для врачей. Морфологическая диагностика и генетика / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2015. – 304 с.

149. Павлов, Р.А. Использование вакцины «Гардасил» и «Церварикс» для профилактики и лечения рака шейки матки / Р.А. Павлов, М.Н. Антонюк // Сб. мат. Международной научно-практической конференции «Актуальные

проблемы сохранения и развития биологических ресурсов», Екатеринбург, 2–27 февраля, 2015. – Екатеринбург, 2015. – С. 303–305.

150. Паяниди, Ю.Г. Рак шейки матки. Традиционные и новые подходы к проблеме / Ю.Г. Паяниди., К.И. Жордания, М.В. Савостикова // Акуш. и гин. – 2015. – № 7. – С. 94–99.

151. Паяниди, Ю.Г. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста / Ю.Г. Паяниди, Л.Г. Комарова, В.П. Козаченко и соавт. // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 35–42.

152. Петрова, Г.В. Рак шейки матки. Динамика основных статистических показателей / Г.В. Петрова // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 134.

153. Подистов, Ю.И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение): Руководство для врачей / Ю.И. Подистов., К.П. Лактионов, Н.Н. Петровичев и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 136 с.

154. Полонская, Н.Ю. Преимущество и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, Т.Ю. Сокольская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 47–50.

155. Полонская, Н.Ю. Профилактические осмотры и цитологический скрининг рака шейки матки: Учебное пособие / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, О.В. Егорова. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 80 с.

156. Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-инфо, 2001. – 720 с.

157. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые исследования. (Клиническая лекция) / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 24–28.

158. Прилепская, В.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н.

Прилепская, Г.Р. Байрамова, Е.А. Коган и соавт. // Медицинский совет. – 2015. – № XX. – С. 72–77.

159. Прилепская, В.Н. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Акуш. и гин. – 2011. – № 5. – С. 123–128.

160. Прилепская, В.Н. Кольпоскопия: Практическое руководство / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Е.А. Межевитинова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 100 с.

161. Прилепская, В.Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудаков, А.В. Кононов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002– 176 с.

162. Притуло, О.А. Мониторинг эпидемиологических показателей заболеваемости меланомой кожи и возможности повышения эффективности ее ранней диагностики в Республике Крым / О.А. Притуло, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – № 4. – С. 40–43.

163. Протасова, А.Э. Современные подходы к цитологическому скринингу рака шейки матки: обзор литературы / А.Э. Протасова, Р.В. Орлова, Т.И. Дзюбий и соавт. // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 35–39.

164. Профилактика рака шейки матки / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.

165. Рак у пожилых / Под ред. В.Н. Анисимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансон. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. – 336 с.

166. Рак шейки матки / Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 437 с.

167. Рак эндометрия / Под ред. И.В. Берлева, Л.М. Берштейна, А.Ф. Урманчевой. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 263 с.

168. Рахматулина, М.Р. Комплексная терапия папилломавирусной инфекции // Акуш. и гин. – 2017. – № 12. – С. 122–125.



169. Роговская, С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 15–20.

170. Рахматулина, М.Р. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина, В.Я. Кицак, Н.В. Большенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 40–48.

171. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.

172. Роговская, С.И. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Акуш. и гин. – 2016. – № 10 – С. 26–32.

173. Родионова, О.М. Организационные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки / О.М. Родионова, В.И. Апанасевич, С.В. Юдин // Новости клинической цитологии России. – 2006. – № 1–2. – С. 17–22.

174. Русаков, П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: семиотика, диагностика, лечение, профилактика / П.С. Русаков. – Минск: Вышэйшая школа, 1998. – 368 с.

175. Савостикова, М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях / М.В. Савостикова // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 42–43.

176. Савостикова, М.В. Цитологический и молекулярно-цитогенетический методы в диагностике рака мочевого пузыря / М.В. Савостикова, Н.Н. Волченко, И.Г. Русанов и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 22–25.

177. Савостикова, М.В. Опыт применения жидкостной технологии BD SurePant для ранней диагностики и скрининга предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки в Ростовской области / М.В. Савостикова, Л.И. Короленкова, Е.С. Федосеева и соавт. // Онкогинекология. – 2018. – № 4. – С. 50–60.
178. Сайгадак, В.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки / В.Н. Сайгадак, Л.Е. Комарова // Вестник ОНЦ АМН России. – 1992. – № 4. – С. 43–48.
179. Сагайдак, В.Н. Рак шейки матки и цитологический скрининг / В.Н. Сагайдак, Л.Е. Комарова. – М., 1994. – 124 с.
180. Самсонова, М.В. Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании патологии легких / М.В. Самсонова, А.Л. Черняева // Лаборатория. – 1997. – № 6. – С. 7–9.
181. Сафронникова, Н.Р. Превентивная онкогинекология / Н.Р. сафронникова. – СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2008. – 208 с.
182. Сафронникова, Н.Р. Лечение папилломавирусной инфекции в гинекологической практике / Н.Р. Сафронникова, А.С. Вишневская, Т.В. Резникова и соавт. // Мат. Всерос. симпозиума с международным участием «Новые информационные технологии в онкологической статистике». Санкт-Петербург, 16–18 октября 2001 г. – СПб., 2001. – С. 207–210.
183. Сафонова, О.А. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов севера России / О.А. Сафонова, Г.Б. Дикке, Л.А. Чегус и соавт. // Акуш. и гин. – 2019. – № 7. – С. 103–111.
184. Сельков, С.А. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки / С.А. Сельков, С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек и соавт. // Акуш. и гин. – 2005. – № 3. – С. 17–19.

185. Сергеева, Н.С. Опухولةассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 2. – С. 110–119.

186. Сидоренко, Ю.С. Психологический фактор и «Открытый прием» в модели нетрадиционного скрининга рака и предопухоловой патологии / Ю.С. Сидоренко. – Ростов н/Д.: Изд-во РГМУ, 2004. – 352 с.

187. Сидоренко, Ю.С. Непосредственные результаты неoadъювантной аутолимфохимиотерапии распространенных форм рака эндометрия / Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, А.В. Пустовалова // Мат. межрегиональной конф. «Актуальные вопросы клинической онкологии и преканцерогенеза». 50 лет онкологической службы Республики Саха (Якутск). – Якутск, 2000. – С. 123–124.

188. Сингер А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: диагностика и лечение / Пер. с англ. под ред. С.И. Роговской / А. Сингер, А. Хан – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 312 с.

189. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. – 184 с.

190. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 236 с.

191. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.

192. Соухами, Р. Рак и его лечение / Р. Соухами, Дж. Тобайас / Пер. 5-го англ. издания под общей ред. А.М. Сдвижкова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 473 с.

193. Старинский, В.В. Эпидемиология злокачественных новообразований / В.В. Старинский, Г.В. Петрова, О.П. Грецова. В кн.: Руководство по онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: МИА, 2008. – С. 30–34.

194. Стародубцева, Н.Л. Комбинация протеомного и транскриптомного подходов для определения риска малигнизации неоплазий шейки матки при папилломавирусной инфекции / Н.Л. Стародубцева, Н.М. Назарова, М.Д. Зардиашвили и соавт. // Акуш. и гин. – 2017. – № 5. – С. 64–71.

195. Сурьянен, К. Массовый скрининг рака шейки матки в Финляндии / К. Сурьянен // Мат. конф. «Новые методы и разработки в онкоморфологии» ОНЦ им. Н.Н. Блохина. – М.: РАМН, 1996. – С. 25–30.

196. Сумина, Т.В. Морфологическое исследование биопсийного и операционного материала при гинекологических операциях: Учебно-методическое пособие / Т.В. Сумина. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2016. – 88 с.

197. Сухих, Г.Т. Метилирование гена WIF1 при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях / Г.Т. Сухих, Л.А. Ашрафян, Г.Р. Байрамова и соавт. // Акуш. и гин. – 2017. – № 5. – С. 114–123.

198. Сухих, Г.Т. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин / Г.Т. Сухих, Л.А. Ашрафян, И.Н. Кузнецов // Доктор.Ру. – 2018. – № 2 (146). – С. 15–19.

199. Сухих, Г.Т. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака / Г.Т. Сухих, В.А. Солодкий, Л.А. Ашрафян и соавт. – М.: Молодая гвардия, 2011 – 200 с.

200. Сушинская, Т.В. Эффективность цитологической диагностики интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки – влияние типа используемого инструмента / Т.В. Сушинская, Н.Н. Волченко, Ю.В. Доброхотова и соавт. // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Спецвыпуск 2. – С. 89.

201. Сычева, Е.Г. Персистенция вируса папилломы человека высокого

онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, О.В. Бурменская и соавт. // Акуш. и гин. – 2018. – № 12. – С. 104–110.

202. Сычева, Е.Г. «Малые» формы поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека: диагностика, мониторинг, прогноз / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская и соавт. // Акуш. и гин. – 2018. – № 4. – С. 125–130.

203. Титмуш, Э. Шейка матки. Цитологический атлас / Пер. с англ. под ред. Н. И. Кондрикова / Э. Титмуш, К. Адамс. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.

204. Трапезников, Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ: (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. – М., 2001. – 95 с.

205. Тургунова, Г.М. Клиническое значение аутоиммунитета и вирусной нагрузки у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией: Дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Тургунова. – М., 2013. – 111 с.

206. Тхагапсо, А.А. Совершенствование ранней диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов: Дис. ... канд. мед. наук / А.А. Тхагапсо. – Бишкек, 2017. – 216 с.

207. Тюрин, И.Е. Диагностическая онкорadiология / И.Е. Тюрин // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 188–193.

208. Уварова, Е.В. Роль анатомо-физиологических особенностей влагалища и шейки матки у девочек-подростков в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта / Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова, Н.Х. Латыпов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1. – С. 34–44.

209. Ульрих, Е.А. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцины / Е.А.

Ульрих, А.Ф. Урманчеева, Ю.А. Гуркин и соавт. // Онкогинекология. – 2018. – № 4. – С. 61–70.

210. Урманчеева, А.Ф. Практическая онкогинекология: Избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко / А.Ф. Урманчеева. – СПб., 2008. – 400 с.

211. Филиппова, Ю.Н. Молекулярный и цитологический ВПЧ-скрининг – опыт практического применения / Ю.Н. Филиппова, Н.В. Ибрагимова, Н.М. Слозина // Мат. 2-го симпозиума «Папилломавирусная инфекция и рак. Интегрированная система надзора и профилактики». – СПб.: Издательство НИИЭМ им. Пастера, 2011. – С. 63–67.

212. Фириченко, С.В. «Подводные камни» цервикального скрининга / С.В. Фириченко, И.Б. Манухин, С.И. Роговская и соавт. // Гинекология. Эндокринология. – 2018. – № 2 (146). – С. 26–34.

213. Харитонов, Т.В. Рак шейки матки: актуальность, проблемы, принципы лечения // Современная онкология. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 51–54.

214. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки / Под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»», 2016. – 320 с.

215. Чижова, Ю.А. Диагностика цервикальной патологии методом электроимпедансной томографии: Дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Чижова. – Иваново, 2017. – 179 с.

216. Чепурная, Ю.Ю. Клиническое значение цитологии в диагностике заболеваний шейки матки: Автореферат дис. ... канд. мед. наук / Ю.Ю. Чепурная. – М., 2004. – 24 с.

217. Чиссов, В.И. Методология и организация скрининга рака шейки матки: Пособие для врачей / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов, В.В. Старинский и соавт. – М., 2004. – 46 с.

218. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев и соавт. // Казанский мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 241–248.

219. Чуруксаева, О.Н. Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: Дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Чуруксаева. – Томск, 2013. – 280 с.

220. Чуруксаева, О.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин и ее значение для скрининга рака шейки матки / О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова и соавт. – Якутск, 2000. – С. 158–159.

221. Шабалова, И.П. Цитологический атлас: диагностика заболеваний шейки матки / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада»», 2006. – 162 с.

222. Шабалова, И.П. Основы клинической цитологической диагностики: Учебное пособие / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская. – М., 2009. – 34 с.

223. Шаров, С.В. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края / С.В. Шаров, М.Г. Леонов, Р.А. Мурашко и соавт. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2019. – № 2. – С. 10–15.

224. Шахова, Н.М. Заболевания шейки матки: современные методы диагностики и лечения: Учебное пособие / Н.М. Шахова, Л.В. Боровкова, Г.О. Гречканев и соавт. – Н. Новгород: Изд-во Новгородской ГМА, 2006. – 96 с.

225. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практических врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2016. – 832 с.

226. Цервикальная цитология по системе Бетесда. Терминология, критерии и пояснения 2017 г. / Под ред. Р. Найяр, Д. Уилбур; пер. Н.Ю. Полонской. – М.: Практическая медицина, 2017. – 304 с.

227. Шемякина, Т.В. Влияние неблагоприятных факторов природно-экологических компонентов на заболеваемость раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Шемякина. – М., 1978. – 24 с.

228. Шемякина, Т.В. Методические рекомендации к комплексным исследованиям по программе темы 3.–7.4. «Эпидемиология рака легкого в странах – членах СЭВ»: план научно-технического сотрудничества стран – членов СЭВ в области медицинской науки, техники и здравоохранения на 1981–1990 годы / Т.В. Шемякина. – Ростов н/Д., 1982. – 19 с.

229. Шемякина, Т.В. Разработка противораковых мероприятий на основе медико-географических карт территориального распределения различных уровней заболеваемости раком / Т.В. Шемякина. – Ростов н/Д., 1990. – 48 с.

230. Шемякина, Т.В. Оптимизация эффективности организационных форм профилактики рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Шемякина. – М., 1994. – 367 с.

231. Шипулина, О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Шипулина. – М., 2013. – 117 с.

232. Шипулина, О.Ю. Цервикальный скрининг в России: пути повышения его эффективности / О.Ю. Шипулина, Д.А. Куевда, Г.Н. Минкина и соавт. – СПб.: Изд-во НИИЭМ им. Пастера, 2011. – С. 55–59.

233. Amant, F. Gynecologic cancers in pregnancy: guideline of a second international consensus meeting / F. Amant, M.J. Halaska, M. Fumagallietal. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – № 24 (3). – P. 394–403.

234. Anderson, G.H. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A revive of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985–1988 / G.H. Anderson, J.L. Benedet, J.C. Le Riche et al. // *Obstet. and Gynecol.* – 1992. – Vol. 80. – № 1. – P. 1–4.



235. Andrae, B. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study / B. Andrae, T.M. Andersson, P.C. Lambert et al. // *BJM*. – 2012. – P. 344–900.

236. Andrae, B. European Commission European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (Second Edition) / B. Andrae, A. Anttila, J. Jordan et al. – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. – 2008. – 23 p.

237. Andrae, B. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden / B. Andrae, L. Kemetli, P. Sparen et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – № 100 (9). – P. 622–629.

238. Anttia, A. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe / A. Anttia, K. T.von Karsa, A. Fasmaa et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – № 15 (45). – P. 2649–2658.

239. Arbyn, M. The challenges of organizing cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union / M. Arbyn // *Eur J. Cancer*. – 2009. – № 45. – P. 2671–2678.

240. Arbyn, M. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program / M. Arbyn, P.E. Castle // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2015. – № 24 (5). – P. 769–772.

241. Arbyn, M. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis / M. Arbyn, M. Kyrgiou, C. Simoens et al. // *BMJ*. – 2008. – № 337. – P. 1284–1288.

242. Arbyn, M. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union / M. Arbyn, A.O. Raifu, E. Weiderpass et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – № 45 (15). – P. 2640–2648.

243. Arbyn, M. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses / M. Arbyn, P. Sasieni, C. Meijer et al. // *Vaccine*. – 2006. – № 24 (suppl. 3). – P. 78–89.

244. Arbyn, M. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate / M. Arbyn, P. Sasieni, C.J. Meijev // *J. Cell Mol. Med.* – 2009. – № 13. – P. 648–659.

245. Armstrong, E.P. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types / E.P. Armstrong // *J. Manag. Care Pharm.* – 2010. – № 3 (16). – P. 217–230.

246. Arrossi, S. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country / S. Arrossi, S. Ramos, C. Straw et al. // *BMC Public Health.* – 2016. – № 16. – P. 832–837.

247. Attila, A. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe / A. Attila, L. von Karsab, A. Aasmaac et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – № 45. – P. 2649–2658.

248. Aymon, P. Cervical cancer screening: some evidence coming from the north / P. Aymon // *Cancer J.* – 1987. – Vol. 1. – P. 342–344.

249. Balasubramanian, A. // Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples / A. Balasubramanian, S.L. Kulasingam, A. Baer et al. // *L. Lower Genit. Tract Dis.* – 2010. – № 3 (14). – P. 185–195.

250. Bao, H. Significant variation in the cervical cancer screening rate in China by individual-level and geographical measures of socioeconomic status: a multilevel model analysis of a nationally representative survey / H. Bao, L. Zhang, L. Wang et al. // *Cancer Medicine.* – 2018. – Vol. 7. – P. 2089–2100.

251. Bhatla, N. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? / N. Bhatla, L. Dar, A.R. Patro // *Cancer Epidemiol.* – 2009. – № 6 (33). – P. 446–450.

252. Blatt, A.J. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices / A.J. Blatt, R. Kennedy, R.D. Luff et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2015. – № 5 (123). – P. 282–288.

253. Boggan, J.C. Vaginal self-sampling for human papillomavirus infection as a primary cervical cancer screening tool in a haitian population / J.C. Boggan, D.K. Walmer, G. Henderson et al. // *Sex. Transm. Dis.* – 2015. – № 11 (42). – P. 655–659.

254. Bosh, F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia / F.X. Bosh, A.N. Burchell, M. Schiffmann et al. // *Vaccine.* – 2008. – № 10 (25). – P. 1–16.

255. Bosch, F.X. Cervical cancer and HPV: a Worldwide perspective / F.X. Bosch // *Eurogin 2000: 4-th International Multidisciplinary Congress, Paris, France, 5–9 April 2000.* – Paris, 2000. – P. 53–54.

256. Bosch, F.X. Chapter: Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality / F.X. Bosch, S. De Sanjose // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2003. – № 45. – P. 2649–2658.

257. Bosgraaf, R.P. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening / R.P. Bosgraaf, A.G. Siebers, J.A. De Hullu et al. // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2014. – № 14 (1). – P. 75–92.

258. Chesson, H.W. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States / H.W. Chesson, D.U. Ekwueme, M. Saraiya et al. // *Vaccine.* – 2012. – № 30 (42). – P. 6016–6019.

259. Chou, H.H. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan / H.H. Chou, H.J. Huang, H.H. Cheng et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2015. – P. 6646–6657.

260. Clavel, C. Role of HPV testing in Cervical cancer screening with hybrid capture II: an experience on 3778 women / C. Clavel // *Eurogin 2000: 4-th International Multidisciplinary Congress, Paris, 5 – 9 April 2000.* – Paris, 2000. – P. 19–20.

261. Coleman, D.V. The dynamics of the cervical screening programmes Screening of cervical cancer for whom, why and how. Experts of 2 International

Congress of Papillomavirus in Human Pathology / D.V. Coleman // Ed. By J. Monsonego. – Paris, 1994. – P. 21–25.

262. Comaretto, C. Cervical cancer: A never-ending developing program / C. Comaretto, F. Borruto // *World J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3. – № 7. – P. 614–624.

263. Cricca, M. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions / M. Cricca, A. Morselli-Labate, S. Venturli et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106. – № 3. – P. 549–557.

264. Cummings, M.C. Which are more correctly diagnosed: conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing / M.C. Cummings, L. Marquart, A.M. Pelecanjs et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2015. – № 2 (123). – P. 108–116.

265. Cuschieri, K. Euroginr roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs / K. Cuschieri // *J. Cancer.* – 2018. – № 3. – P. 34–38.

266. Cuzick, J. Overview of human papillomavirus-based and other novel options cervical cancer screening in developed countries / J. Cuzick, M. Arbyn, R. Sankaranarayanan et al. // *Vaccine.* – 2008. – № 10 (26). – P. 29–42.

267. Cuzick, J. New dimensions in cervical cancer screening / J. Cuzick, M.H. Mayrand, G. Ronco et al. // *Vaccine.* – 2006. – № 3 (24). – P. 90–97.

268. Cuzick, J. Screening for cervical cancer / J. Cuzick, C. Meijer, J. Walboomers // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – № 9113. – P. 1439–1440.

269. De Sanjose, S. HPV types in women with normal cervical cytology. The epidemiology of cervical and human papillomaviruse / S. De Sanjose, M. Santamaria, P. Alonso de Ruiz et al. – Lion, France: IARC. – 1992. – P. – C. 111–112.

270. Dillner, J. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study / J. Dillner, M. Rebolj, Ph.Birembaut // *BMJ*. – 2008. – № 337 (1754). – P. 1–8.
271. Dillner, J. Early detection and prevention / J. Dillner // *Molecular Oncol.* – 2019. – Vol. – P. 591–593.
272. Doorbar, J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection / J. Doorbar // *Dis Markers*. – 2007. – № 23 (4). – P. 297–313.
273. Eaker, S.S. / S.S. Eaker, H.O. Eaker, F. Adami et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13. – № 3. – P. 346–354.
274. Ebell, M.H. Cancer screenaning recommendations: an international comparison of high income countries / M.H. Ebell, T.N. Thai, K.J. Royalty // *Public. Health. Rev.* – 2018. – № 39. – P. 7–9.
275. Einstein, M.H. Human papillomavirus and cervical neoplasia / M.H. Einstein, G.L. Goldberg // *Cancer invest.* – 2002. – № 20. – P. 1080–1085.
276. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent et al. // *Eur J. Cancer*. – 2013. – № 49. – P. 1374–1403.
277. FIGO. Global guidance for cervical cancer prevention and control. October, 2009. – 76 p.
278. Franco, E.L. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of century / E.L. Franco, E. Duarte-Franco, A. Ferency // *Salud Publica Vex.* – 2003. – Vol. 45. – Suppl. 3. – P. 367–375.
279. Garland, S.M. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine a systematic review of 10 years of real-worid experience / S.M. Garland, S. Kjaer, N. Munoz et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – № 4 (63). – P. 519–527.
280. Garland, S.M. The new screening program to prevent cervical cancer using HPV DNA: getting the balance right in maintaining quality / S.M. Garland, W. Dimech, P. Collignon et al. // *The Journal of Pathology*. 2018. – Vol. 4. – P. 207–212.
281. Gilles, C. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia

lesions: a study of matched cases according to HIV status / C. Gilles, Y. Manigart, D. Konopnicki et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – № 1 (96). – P. 112–118.

282. Grace, A. Liquid-based preparation in cervical cytology screening / A. Grace, Y.E. Kay, M. Leader // *Curr. Diagn. Pathol.* – 2001. – Vol. 7. – P. 9195.

283. Grace, A. Comparative study: conventional cervical and ThinPrep Pap tests in routine clinical setting / A. Grace, P. McBrearty, S. Troost et al. // *Cytopatologie.* – 2002. – Vol. 13 (4). – P. 200–205.

284. Janicek, M.F. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics / M.F. Janicek, H.E. Averette // *CA Cancer.* – 2001. – № 51. – P. 92–1114.

285. Joura, E.A. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulva and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials / E.A. Joura, S. Leodolte, Hernandez-Avila et al. // *Lancet.* – 2007. – № 369. – P. 1693–1702.

286. Huang, S. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancer from Chinese women / S. Huang, I. Afonia, B. Milltr et al. // *Int. J. Cancer.* – 1997. – № 90. – P. 408–411.

287. Human papillomavirus: WHO position paper, 12 May 2017. – 92-th Year. – 2017. – Vol. 92. – № 19. – P. 241–268.

288. Hurria, A. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement / A. Hurria, L.A. Levit, W. Dale et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 32. – P. 3826–3833.

289. Kremer, W.W. Detection of hypermethylated genes as markers for cervical screening in women living with HPV / W.W. Kremer, M. Van Zummeren, P.W. Novianti et al. // *Journal of the international AIDS Society.* 2018. – Vol. 21. – P. 8–13.

290. Kuhn, L. Human Papillomavirus DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings / L. Kuhn, L. Denny, A. Pollack et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – № 10. – P. 818–825.

291. Lee, K. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening / K. Lee, R. Ashfaq, G. Birdsong et al. // *J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 90. – P. 278–284.

292. Lieblong, B.J. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: A literature review / B.J. Lieblong, E.E. Brooke, L.J. Montgomery et al. // *Health Science Reports published by Wiley Periodicals.* – 2019. – Vol. 2. – № 5. – P. 15–18.

293. Luu, H.N. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis / H.N. Luu, K.R. Dahlstrom, P.D. Muller et al. // *Cancer medicine.* – 2013. – Vol. 2. – P. 367–390.

294. Mayrand, M.H. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: Design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCST) / M.H. Mayrand, E. Duarte-Franco, F. Coutlee et al. // *Int. J. Cancer.* – 2006. – № 119. – P. 615–623.

295. McCredie, M.R. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R. McCredie, K.J. Sharples, C. Paul et al. // *Lancet Oncol.* – 2008. – № 9. – P. 425–434.

296. Miller, A.B. The (in)efficiency of cervical screening in Europe / A.B. Miller // *Eur J. Cancer.* – 2002. – № 38. – P. 321–326.

297. Min, K.J. Korean guideline for cervical cancer screening / K.J. Min, Y.J. Lee, M. Suh et al. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2015. – № 3 (26). – P. 232–239.

298. Monsonogo, J. Liquid-based cytology in cervical screening. / J. Monsonogo, A. Autillo-Touati, C. Bergeron et al. A report by the School of Health and Related Research, the University of Sheffield. January. – 2001. – 48 p.

299. Moyer, V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task recommendation statement / V.A. Moyer // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – № 12 (156). – P. 880–891.

300. Munoz, N. Proportion of cancer attributable to HPV / N. Munoz // *Eurogin 2000: 4-th International Multidisciplinary Congress, Paris, France, 5 – 9 April 2000.* – Paris, 2000. – P. 65.

301. Munoz, N. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / N. Munoz, F.X. Bosch, X. Castellsague et al. // *Int. J. Cancer.* – 2004. – № 111. – P. 278–285.

302. Nagai, Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? / Y. Nagai // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 79. – № 2. – P. 249–299.

303. Nelson, E.J. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis / E.J. Nelson, B.R. Maynard, T. Loux et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2017. – № 93 (1). – P. 56–61.

304. Oscarsson, M.G. Reasons for non-attendance at cervical screening as reported by non-attendees in Sweden / M.G. Oscarsson, E.G. Benzein, B.E. Wijma // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – № 1 (29). – P. 23–31.

305. Parkin, D. Global cancer statistics, 2002 / D. Parkin, F. Bray, J. Ferlay // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – № 55 (2). – P. 74–108.

306. Peitsaro, P. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique / P. Peitsaro, B. Johansson, S. Syrjanen // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – № 40. – P. 886–891.

307. Petry, K.U. Evaluating HPV-negative CIN2+ in the ATHENA trial / K.U. Petry // *Int. J. Cancer.* – 2016. – № 138 (12). – P. 2932–2939.

308. Quinn, M. Carcinoma of the Cervix Uteri / M. Quinn, J. Benedet, F. Odicino et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2006. – № 95. – P. 43–103.



309. Ronco, G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials // G. Ronco, J. Dillner, K.M. Elfstrom et al. / *Lancet*. – 2014. – № 383 (9916). – P. 524–532.

310. Sacieni, P. Screening and adenocarcinoma of the cervix / P. Sacieni, A. Castanon, J. Cuzick // *Int J. Cancer*. – 2009. – 125 (3). – P. 525–529.

311. Sanner, K. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing / K. Sanner, I. Wikstrom, A. Strand et al. // *Br. J. Cancer*. 2009. – № 5 (101). – P. 871–874.

312. Saraiya, M. Cervical cancer screening with both human papillomavirus and Papanicolaou testing vs Papanicolaou testing alone: what screening intervals are physicians recommending? / M. Saraiya, Z. Berkowitz, K.R. Yabroff et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – № 170 (11). – P. 997–985.

313. Sasieni, P. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data / P. Sasieni, A. Castanon, J. Cuzick // *BMJ*. – 2009. – № 339. – P. 2978–2982.

314. Sasieni, P. Impact of Cervical Screening on Young Women: a Critical Review of the Literature. NHS Cancer Screening Programmes / P. Sasieni, A. Castanon. – Cuzick, 2010 (NHSCSP Publication № 31). – P. 264–566–6.

315. Saslow, D. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer / D. Saslow, C.D. Runowicz, D. Solomon et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2002. – № 52. – P. 342–362.

316. Saslow, D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – № 4 (137). – P. 516–542.

317. Schiller, J. Papillomavirus-like particle vaccines for cervical cancer / J. Schiller // *Mol. Med. Today*. – 1999. – № 5. – P. 209–215.

318. Schneider, V. Cervical cancer screening in Germany. Current status [Article in German] / V. Schneider // Pathology. – 2012. – № 4 (33). – P. 286–292.

319. Sherman, M.E. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical / M.E. Sherman, A.T. Lorincz, D.R. Scott et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – № 95. – P. 46–52.

320. Siemens, F.C. Population-based cervical screening with a 5-year interval in the Netherlands. Stabilization of the incidence of squamous cell carcinoma and its precursor lesions in the screening population / F.C. Siemens, M.E. Boon, J.C. Kuypers et al. // Ibid. 2004. – Vol. 48. – P. 348–354.

321. Singla, A.A. Self-collected Pap smears may provide an acceptable and effective method of cervical cancer screening / A.A. Singla, P. Komesaroff // Health Science Reports. – 2018. – Vol. 1. – P. 5.

322. Smith, R.A. Cancer screening in the United States / R.A. Smith, D. Brooks, V. Cokkinides et al. // Cancer Journal for Clinicians. – 2013. – Vol. 63. – P. 87–105.

323. Smith, R.A. Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening / R.A. Smith, D. Manassaram-Baptiste, D. Brawley et al. // Cancer Journal for Clinicians. – 2015. – Vol. 65. – P. 30–54.

324. Soto-De Leon, S.C. Persistence, clearance and reinfection regarding six high risk human papillomavirus types in Colombian women: a follow-up study / S.C. Soto-De Leon, L. Del Rio-Ospina // BMC Infect. Dis. – 2014. – № 14. – P. 395–396.

325. Spence, A.R. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis / A.R. Spence, P. Goggin, E. Lmeri // Pre. Med. – 2007. – № 45 (5). – P. 93–106.

326. Szarewski, A. Human papillomavirus testing by self-sampling assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting / A. Szarewski, L. Cadman, S. Mallett et al. // J. Med. Screen. – 2007. – № 1 (14). – P. 34–42.

327. Tang, F. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus

(HVP) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women / F. Tang, S. Yang, H. Su et al. // *Virol. J.* – 2017. – № 14 (1). – P. 84–87.

328. Tboresen, S.O. Masseundersokelsen for livmorhalskreft. Erfaringerette 25 ar med villscreeningog to arsorganisert screening / S.O. Tboresen, G.D. Skare, O. Sandvin // *Tidsskr Nor Laegeforgen.* – 1997. – Vol. 117. – № 18. – P. 2613–1615.

329. Tjalma, W.A. The ideal cervical cancer screening, recommendation for Belgium, an industrialized country in Europe / W.A. Tjalma // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2014. – № 3 (53). – P. 211–218.

330. Torre, L.A. Global Cancer Statistics / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel // *Cancer J. Clin.* – 2015. – № 65. – P. 87–108.

331. Total, J.E. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies / J.E. Total, M. Chevarie-Davis, L.A. Richardson et al. // *Prev. Med.* – 2011. – № 1 (53). – P. 12–21.

332. Total, J.E. HPV infection and cervical: epidemiology and prevention / J.E.Total, E.L.Franco // *Textbook of Gynecological Oncology.* – 2009. – P. 49–52.

333. Tyring, S.K. Human papillomaviruses infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response / S.K. Tyring // *CA Cancer J. Amer. Acad Dermatol.* – 2000. – № 43. – P. 18–26.

334. Vaccarella, S. Engholm G. 50 years in of screening the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence / S. Vaccarella, S. Franceschi, G. Engholm // *Br. J. Cancer.* – 2014. – № 111 (5). – P. 965–969.

335. Wang, T. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology / T. Wang, H. Chen, Y. Yang et al. // *J. Formos Med. Assoc.* – 1999. – V. 98. – P. 500–505.

336. Wang, T. Distribution and role of high-risk human papillomavirus genotypes in women cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis from Wenzhou, southeast China / T. Wang, J. Xue, X. Dai et al. // *Cancer Medicine.* – 2018. – Vol. 7. – № 7. – P. 9–11.

337. Wheeler, C.M. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, M. Schiffman et al. // *J. Infect. Dis.* – 2006. – № 9 (194). – P. 1291–1299.

338. WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper // *Weekly Epidemiological Record.* – 2009. – № 15 (84). – P. 118–131.

339. Woodman, C.B. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues / C.B. Woodman, S.I. Collins, L.S. Young // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – № 7 (1). – P. 11–22.

340. Wright, T.C. Jr. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer / T.C. Jr. Wright, L. Denny, L. Kuhn et al. // *JAMA.* – 2000. – № 1 (283). – P. 81–86.

341. Xiao, S.S. Analysis of human papillomavirus infection in 16, 320 patient from a gynecology clinic in Central South China / S.S. Xiao, J.L. Fan, Y.R. Li et al. // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2016. – № 4 (20). – P. 327–321.

342. Yang, Dawang / D. Yang, J. Yao, S. Xing et al. // *Acta Cytol.* – 1985. – Vol. 29. – P. 341–344.

343. Yang, T.O. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future / T.O. Yang // *JGH Open.* – 2019. – Vol. 3. – № 3. – P. 361–369.

344. Zhao, F.H. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method / F.H. Zhao, A.K. Lewkowitz, F. Chen et al. // *J. Natl. Cancer Oncol.* – 2015. – № 2 (136). – P. 189–197.

345. Zhou, H. Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk cHPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions / H. Zhou, R.R. Mody, E. Luna et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2016. – № 3 (125). – P. 317–323.

346. Население России до 2030 г.: демографические и функциональные прогнозы. URL: [dermoscope.ru/weekly/ns\\_09/acrobat/glava6.pdf](http://dermoscope.ru/weekly/ns_09/acrobat/glava6.pdf) (дата обращения 20.06.2019 г.). Режим доступа свободный.

347. Специалисты Минздрава Коми: «Раннее выявление

злокачественных новообразований – приоритетное направление в снижении смертности». От 16.02.2017. URL: [http://sdp3.ru/news/news\\_post/spetsialisty-minzdrava-komi-ranneye-vyyavleniye-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-prioritetnoye-napravleniye-v-snizhenii-smertnosti](http://sdp3.ru/news/news_post/spetsialisty-minzdrava-komi-ranneye-vyyavleniye-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-prioritetnoye-napravleniye-v-snizhenii-smertnosti). (дата обращения 25.04.2018 г.). Режим доступа свободный.

348. CentersforDiseaseControlandPrevention. HPV vaccine Coverage Maps – Infographic / <https://www.cdc.gov/hpv/infographics/vacccoverage.html> (дата обращения 7.01.2019 г.). Режим доступа свободный.