

На правах рукописи

**МУХСИНЗОДА
НИЛУФАР АБДУКАХХОРОВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-
САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Душанбе 2022

Настоящее исследование выполнено на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» на базе ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научный руководитель: **Умарова Саида Гайратовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Ульрих Елена Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава Российской Федерации
Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Хирургическое отделение №8 (онкогинекологии) Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина

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

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 73.2.009.01 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», по адресу: Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» и на сайте по адресу: www.tajmedun.tj

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., доцент**

Ш.К. Назаров

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Несмотря на достижения современной онкогинекологии, рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одним из основных причин инвалидности и летальности женщин по всему миру [Гебрейсус Т.А., 2018; Жунисова Д.А. и др., 2021; Кириллова А.П., 2022]. Согласно данным эпидемиологических исследований доля РШМ среди всех злокачественных опухолей составляет 5%, а в структуре новообразований женских половых органов – 30-35% [Ванеева А.А. и др., 2022; Гебрейсус Т.А., 2018 г.; Рустамова Л.М., 2021; Нуралина И.С., 2012; Татарина Т.А., 2021; Букуев Н.М. и др., 2021; Чимитдоржиева Т.Н., 2021]. По прогнозам ВОЗ, если не будут предприняты своевременные превентивные меры, в мире за период с 2018 по 2030 г.г. ежегодная регистрация новых случаев РШМ возрастет с 570 тыс. до 700 тыс., а смертность с 311 тыс. до 400 тыс. в год [Гебрейсус Т.А., 2018 г.]. Наиболее высокая заболеваемость РШМ отмечается у женщин в развивающихся странах (Африка, Южная и Центральная Америка, страны Азии), на долю которых приходится 78% случаев и отмечается динамический ежегодный его рост [Гебрейсус Т.А., 2018 г.; WHO, 2014].

Анализ литературных данных показывает, что у более половины пациенток РШМ выявляется в значительно распространенной и/или запущенной форме, что значительно влияет на тактику и исходы лечения [Жунисова Д.А. и др., 2021; Пестрикова Т.Ю. и др., 2021]. В связи с этим, рекомендуется незамедлительное внедрение оптимизированных стратегий по профилактике, активному скринингу и раннему лечению РШМ [Аминова И.П. и др., 2021; Прилепская В.Н. и др., 2013].

В Республике Таджикистан отмечена тенденция ежегодного увеличения роста заболеваемости и смертности женщин от РШМ. В 2010 году в структуре онкопатологий женского населения РШМ занял второе место с удельным весом - 17,5% [Рустамова Л.М. и др., 2021; Умарова С.Г., 2014; Хайридинова Дж.Б., 2009]. При этом, 60% больных выявлены в местно-распространенных и запущенных стадиях, что снижает показатели 5-летней выживаемости [Каримова Ф.Н., 2016].

Выбор оптимального метода скрининга РШМ в каждой стране зависит от заболеваемости, доступности экономических ресурсов, от существующей структуры и систем здравоохранения [Артымук Н.В., 2021; Железин О.В. и др., 2016; Новик В.И., 2021].

Для повышения эффективности скрининговых мероприятий в странах с ограниченными финансовыми ресурсами ВОЗ рекомендует

особые подходы для максимального охвата уязвимых слоев женского населения к современным превентивным мероприятиям [ВОЗ, 2019; Гебрейсус Т.А., 2018 г.].

Вопросы изучения результатов скрининга в странах с ограниченными ресурсами на постсоветском пространстве недостаточно изучены и не получили до настоящего времени подробного освещения. До сих пор организованный популяционный скрининг РШМ в стране не проводился.

Цель исследования - своевременное выявление предраковых заболеваний и рака шейки матки в учреждениях первичной медико-санитарной помощи с использованием доступных скрининговых методов и оценка их эффективности.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость раком шейки матки в Республике Таджикистан за период с 2010 по 2020 гг.
2. Изучить возможности проведения доступных методов скрининга рака шейки матки на уровне учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП)
3. Оценить результаты скрининга рака шейки матки на уровне первичной медико-санитарной помощи
4. Разработать алгоритм своевременного выявления и лечения предраковых заболеваний и РШМ путем организованного визуального скрининга на уровне учреждений ПМСП.

Научная новизна

Впервые в Республике Таджикистан дана комплексная оценка динамики заболеваемости и смертности женщин от рака шейки матки (РШМ) за период с 2010-2020 гг. Установлено, что за этот период РШМ занял второе место не только в структуре онкологических заболеваний у женщин, но и среди всего контингента больных со злокачественными новообразованиями с удельным весом 14%. Женщины трудоспособного возраста с пиком заболеваемости в возрасте 45-54 года с тенденцией омоложения наиболее подвержены негативным последствиям РШМ. Заболевание среди 20% пациенток завершается смертельным исходом в течении первого года после их первичной регистрации в связи с запущенностью процесса. На основании проведенного сравнительного экономического анализа 3-х основных методов скрининга, рекомендуемых ВОЗ обоснована приемлемость организованного визуального скрининга с учетом имеющихся ресурсов сектора здравоохранения. Впервые в Республике Таджикистан проведен организованный визуальный скрининг

РШМ среди целевых групп женщин в возрасте 30-49 лет в 2-х пилотных районах с охватом 94,2% и доказана ее эффективность.

В результате организованного визуального скрининга РШМ получены высокие показатели выявляемости предраковой патологии, которые составили 0,24%, что соответствует 55,6 на 100 тыс. женского населения, что в 8,2 раз превышает выявляемость РШМ. Установлено статистически достоверное положительное влияние проведенного скрининга РШМ на эпидемиологическую ситуацию заболевания в пилотных районах. Разработан алгоритм организованного визуального скрининга с целью своевременного выявления и направления на специализированное лечение больных с впервые выявленным CIN и РШМ.

В работе дана оценка результатам лечения CIN с применением электрохирургической петлевой эксцизии и/или конизации в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Полученные результаты лечения показали высокую эффективность предпринятой тактики лечения и обосновывают распространение разработанного алгоритма на национальный уровень.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе проведенного анализа выявлены эпидемиологические особенности заболеваемости женского населения Республики Таджикистан РШМ. Сравнительная оценка методов скрининга, рекомендованные ВОЗ показала, что для Республики Таджикистан наиболее приемлемым является визуальный скрининг, отличающийся простотой, эффективностью и доступностью для населения.

Пилотный опыт внедрения визуального скрининга в учреждениях ПМСП выявил неоспоримые преимущества выявления предраковой патологии и РШМ, что позволит обеспечить устойчивость, преемственность и расширить его на национальном уровне. Пост-скрининговая диагностика положительных и сомнительных результатов на уровне районного центра здоровья позволила обеспечить гистологическую верификацию и наладить систему направления в онкологические учреждения для последующего лечения и диспансеризации выявленных пациентов с CIN и РШМ на комплексное лечение на более ранних стадиях заболевания.

Разработанный научно-обоснованный алгоритм ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний и РШМ путем внедрения визуального скрининга на уровне ПМСП и регионарных лечебных учреждений в будущем позволит разработать план мероприятий для применения на национальном уровне.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наблюдаемая тенденция устойчивого роста заболеваемости и смертности женщин от РШМ требует принятия незамедлительных решений по его профилактике и ранней диагностике.

2. Организованный популяционный визуальный скрининг РШМ на уровне ПМСП в пилотных районах показал свою эффективность и экономическую приемлемость.

3. Внедрение организованного визуального скрининга РШМ на национальном уровне позволит улучшить раннюю диагностику предраковых заболеваний и РШМ, способствуя снижению заболеваемости и смертности от данной патологии.

4. Внедрение в практику первичной медико-санитарной помощи оптимизированного алгоритма с включением современных методов диагностики позволит не только улучшить качество предоставляемых услуг, но и наладить эффективную систему перенаправления на специализированный уровень больных с впервые выявленными случаями предраковых заболеваний и РШМ.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования используются в практической деятельности учреждений ПМСП и ЦРЗ районов Кушониён Хатлонской области, и района Б. Гафуров Согдийской области, городов Душанбе и Худжанд, областном онкологическом центре города Бохтар Хатлонской области, Согдийском областном онкологическом центре, РОНЦ МЗСЗН РТ

Результаты научного исследования в виде клинических и практических руководств, методических рекомендаций, используются и внедрены в учебный процесс на кафедрах семейной медицины, онкологии додипломного и последипломного образования, РОНЦ, НИИ акушерства, гинекологии и неонатологии.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены в работе XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений» (г. Душанбе, 2021); XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (г. Москва, 2021); XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ «Актуальные вопросы современных научных исследований» (г. Душанбе, 2022); ежегодного мирового конгресса IGCS, 29 сентября – 1 октября, 2022 г., г. Нью-Йорк, США. Диссертационная работа была обсуждена на заседании

межкафедральной проблемной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, протокол № 9, от 23 июня 2022 г.)

Личное участие автора в получении результатов. Автор принимала непосредственное участие на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: проведении аналитического обзора литературных данных, подготовке цели и задач исследования, разработке дизайна, в сборе данных из первичной медицинской документации, в статистическом анализе клинических данных пациентов, в обобщении и систематизации результатов исследования, в формулировке выводов и оформлении диссертационной работы.

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 8 опубликованных научных работах, из которых 4 оригинальные статьи, опубликованные в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования больных, анализа и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 169 источников, в том числе 125 на русском и 39 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» на базе ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (РОНЦ МЗ и СЗН РТ).

Материалом для анализа эпидемиологической ситуации по заболеваемости РШМ, а также оценки состояния оказания специализированной помощи больным РШМ в Республике Таджикистан явились данные из официальных статистических отчетов за период с 2010-2020 гг.: формы №7 «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями»; формы № 35 «Отчет о контингентах больных злокачественными новообразованиями».

Клиническим материалом для ретроспективного и проспективного исследования явились данные о женщинах целевой группы в двух

пилотных районах страны: район Б. Гафуров Согдийской области и район Кушониён Хатлонской области, в которых проведен организованный визуальный скрининг.

Основанием для выбора данных районов в качестве пилотных районов проекта явились высокие показатели заболеваемости женщин РШМ за последние 10 лет: район Б. Гафуров с 6,8 до 11,3, район Кушониён с 3,6 до 13,6 на 100 тыс. женского населения. Целевую группу в этих пилотных районах составили женщины в возрасте 30-49 лет – 72574 женщин. Обоснованием выбора данной возрастной группы в качестве целевой явилось увеличение повозрастной заболеваемости женщин РШМ в Республике Таджикистан, где рост заболеваемости наблюдается в возрастных группах – 35-44 года, 45-54 года, 55-64 года.

Критериями включения в работу послужили: возраст женщин 30-49 лет и информированное согласие женщины на проведение скрининга.

Таблица 1. - Численность женщин в исследуемых группах

Группа	Район	Численность населения (показатель по стране – 9,028,900)	Число жен. репрод. возраста	Число женщин в возрасте 30-49 лет	P
Основная	Кушониён	237 700	62,192 (26,2%)	28,700 (46,1%)	<0,001
	Б. Гафуров	371 000	100,139 (27,0%)	43,874 (43,8%)	<0,001
Контрольная	Пенджикент	293 500	79,560 (27,1%)	35,802 (45,0%)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Как приведено в таблице 1, население отобранных двух крупно населенных пилотных районов составляет 608700 человек, т.е. 6,74% от населения всей республики.

Доля женщин репродуктивного возраста от общей численности населения в пилотных районах в 2018 году составляла 26,7%, а целевую группу составили 72 574 женщины в возрасте 30-49 лет, что составило 44,7% от всех женщин репродуктивного возраста (162,331 чел.). Из них в Б. Гафуровском районе – 43874 и в районе Кушониён – 28700. В качестве контрольной группы использованы данные по заболеваемости РШМ в г. Пенджикенте Согдийской области, где организованный скрининг не проводился. В контрольной группе целевые группы составили 35 802 женщины.

Была разработана анкета больных с впервые выявленными CIN и РШМ, включающая 38 пунктов для последующего анализа. Анкетные данные введены в единую базу данных для статистического анализа.

Методика визуального скрининга заключается в визуальном осмотре влагалища и шейки невооруженным глазом при помощи зеркал и окраски с применением свежеприготовленного 3% раствора уксусной кислоты (VIA) или 3% водного раствора Люголя (VILI, тест Шиллера).

Целью пост-скрининговой диагностики явилось установление характера патологического процесса шейки матки у женщин с положительным и/или сомнительным результатом визуального теста, которая осуществлялась в учреждениях вторичного звена – центрах репродуктивного здоровья районного уровня. Она включает кольпоскопию, цитологическое исследование мазков, биопсию шейки матки и цервикального канала с морфологическим исследованием.



Рисунок 1. Аномальная кольпоскопическая картина: слева – тест с уксусной кислотой (VIA), в середине – тест с раствором Люголя (VILI), справа – схема пораженного участка шейки матки.

Расширенная кольпоскопия выполнялась с использованием диагностической системы КС-02 и KN-2200-B. Тест считается положительным, если после окрашивания шейки матки сохраняется бледный участок с четкими границами, что свидетельствует о большей вероятности наличия предраковых или РШМ (рисунок 1).

В случаях выявления патологических очагов, или же серо-негативных участков выполнялся забор мазков для цитологической верификации диагноза. Для оценки цитологических мазков использовали систему Bethesda (США). Полученные результаты анализа, сделанного по этой системе, имеют следующие обозначения: NILM - состояние эпителия нормальное; ASCUS - в мазке обнаружены клетки плоского эпителия с атипичным строением, но его происхождение не установлено; ASC-H - то же, но врачи не исключают высокую степень внутриэпителиальных изменений; LSIL - изменения внутри эпителия отмечаются в низкой

степени; HSIL - то же, но степень изменений высокая; AGC - в мазке есть атипичные клетки цервикального (железистого) эпителия; AGC, favor neoplastic - возможное раковое перерождение (неоплазия) клеток эпителия.

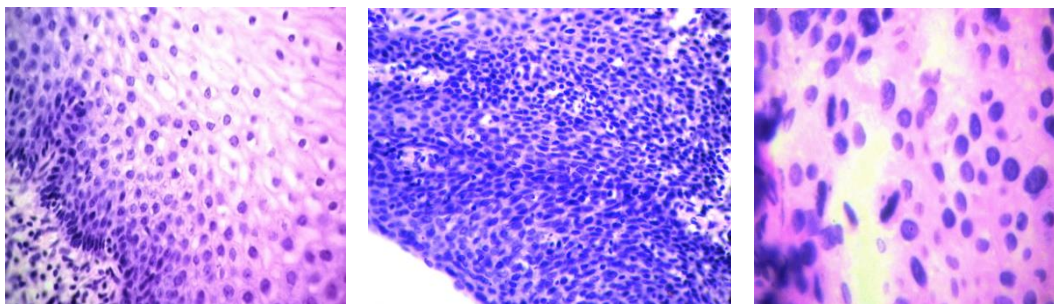


Рисунок 2. Гистологическая картина CIN I (слева x20), CIN II (в середине x20) и CIN III (справа x100); окраска гематоксилином, микроскоп Primo Star, Zeiss.

Биопсия с прижизненным забором тканей преследовала цель точной верификации характера и типа патологических изменений, глубины поражения, так как заболевания различной природы на начальных этапах своего развития могут визуально выглядеть одинаково. На рис. 2 представлены различные степени поражений CIN.

Морфологическое исследование проводилось сотрудниками отделения патоморфологии опухолей и ткани человека РОНЦ МЗСЗН РТ.

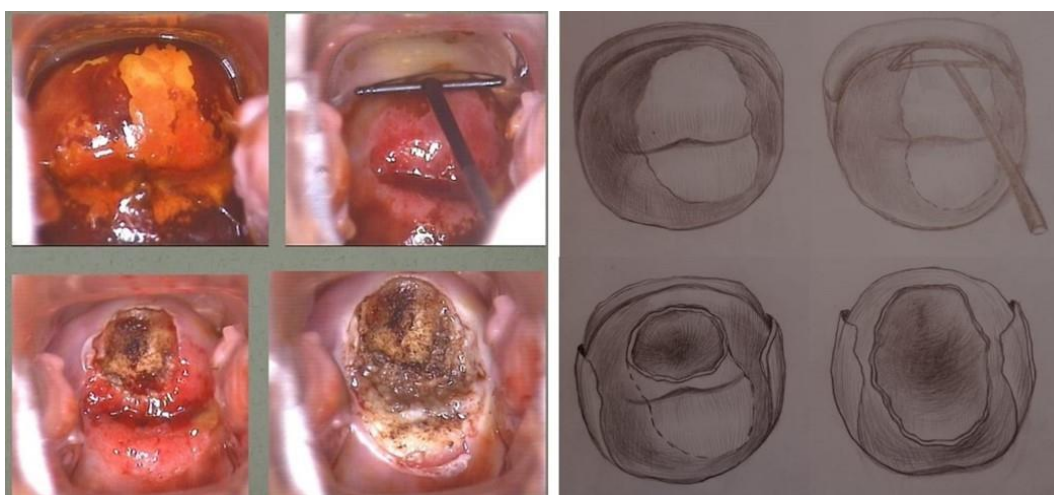


Рисунок 3. - Визуальная картина при проведении расширенной кольпоскопии VIA/VILI, с последующими этапами петлевой электроэксцизии и гемостазом с лечебной и диагностической целью

Для лечения предраковых заболеваний шейки матки был использован высокочастотный электрохирургический аппарат «ФОТЕК Е81М» производства РФ. Метод заключается в удалении пораженного участка, включая всю зону трансформации при помощи петли для электроэксцизии.

Гистологическое исследование удаленного сегмента шейки матки дает полное представление о глубине и распространенности CIN (рисунок 3).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc., USA). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок ($\pm m$) для количественных признаков. Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Уилкокса и U-критерию Манна-Уитни, для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структуры заболеваемости ЗНО в РТ среди женского населения в 2010 году показал, что РШМ занимал 4-ое место (13%), уступая раку молочной железы (18%), желудка (14%) и гемобластозам (14%). Проведенный сравнительный анализ данного показателя за последние 10 лет показал, что РШМ занял второе место не только в структуре онкологических заболеваний женского населения, но и среди всего контингента больных со ЗНО в 2020 году.

Заболеваемость РШМ за исследуемый период 2010-2020 гг. по республике колебались в пределах 4,7-8,7 на 100 тысяч женского населения с периодами его увеличения и спада (Таблица 2). Самые высокие показатели заболеваемости РШМ по республике наблюдались в 2013 году (8,2 на 100 тыс. жен.) и в 2016 году (8,7 тыс. жен.).

Данные по регионам республики имеет разнородный характер. Так, самые высокие показатели заболеваемости отмечались в ГБАО (4,6 до 14,7 на 100 тыс. женского населения). Отмечается схожий характер заболеваемости РШМ в самых густонаселенных областях – Хатлонской (3,5-9,9 на 100 тыс. жен. нас.) и Согдийской (5,9-10,8 на 100 тыс. жен. нас.). Более низкие показатели в РРП (3,7-7,9 на 100 тыс. жен. нас.).

Вместе с тем, в 2018 и 2020 годах отмечалось снижение заболеваемости РШМ в республике до 4,7 и 5,9 случаев на 100 тысяч женского населения. Вероятнее всего, вышеприведенное связано с погрешностями в регистрации больных, отсутствием системы раннего выявления, несовершенством канцер-регистра, а также снижением обращаемости в связи с эпидемией COVID-19 в республике.

Анализ повозрастной заболеваемости показал, что РШМ наиболее часто встречался в возрасте 35-64 года, а пик заболеваемости приходился на возрастную группу 45-54 года, и далее по убывающей в возрасте 65 и

старше. Следует отметить, что за период с 2002-2010 гг. пик заболеваемости приходился на возрастную группу 55-64 года.

Таблица 2. - Динамика показателей заболеваемости раком шейки матки на 100 тыс. женского населения за 2010-2020 гг. по регионам

Год	РТ	Соغد	Хатлон	РРП	ГБАО
2010	7,2	8,5	7,6	5,9	6,8
2011	6,1	5,9	6	4,7	8,9
2012	7,2	6,7	7	5,4	10,7
2013	8,2	8,7	9,9	3,7	10,6
2014	7,3	7,4	7,7	5,2	14,7
2015	6,7	8,9	6,6	4	8,5
2016	8,7	9,3	9,3	7,3	11,1
2017	7,4	10,8	4,4	7,9	6,5
2018	4,7	6,4	3,5	3,8	4,6
2019	7,5	8,6	9,3	4,6	10,8
2020	5,9	7,3	5,9	4,1	13,4
Р	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей в регионах по годам (по критерию χ^2)

Распределение впервые выявленных больных РШМ по стадиям показал, что в большинстве случаев РШМ удается выявить в I-II стадиях (в 65-83% случаев), в остальных 17-35% случаях патология обнаруживается в запущенной стадии (III-IV стадии).

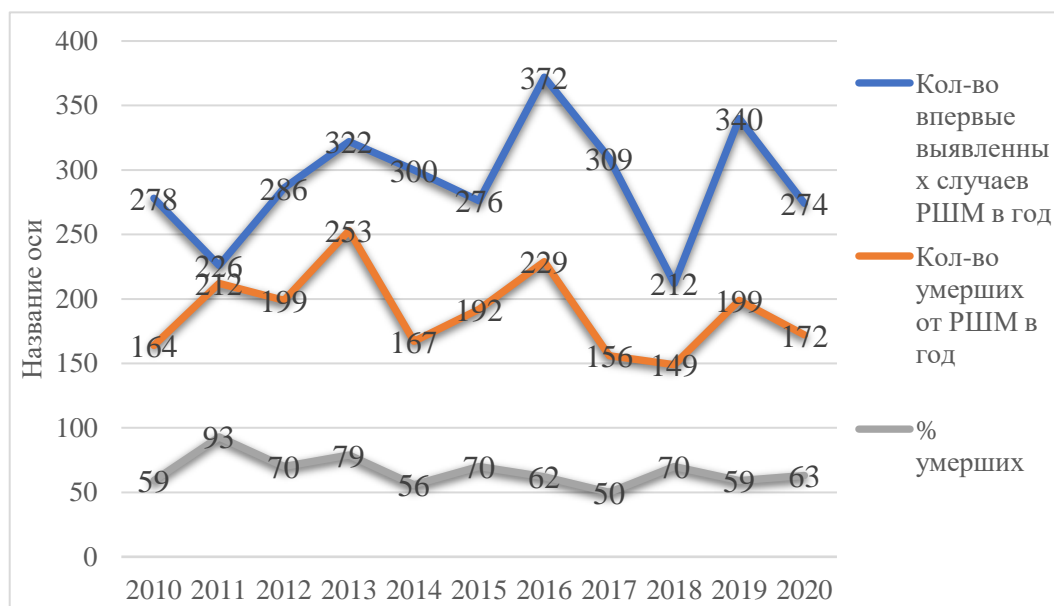


Рисунок 4. - Динамические показатели соотношения количества впервые выявленных случаев рака шейки матки к количеству умерших от рака шейки матки в год в Республике Таджикистан за 2010-2020 гг.

Так, за 2010-2020 гг. наблюдается увеличение доли больных с I-II стадией заболевания с 74% до 82% и снижение доли пациенток с запущенными стадиями РШМ (III-IV ст.) с 26% до 18% случаев ($p < 0,001$). Так, если в 2010 году умерло 59 % больных, то в 2020 году – 63% из числа впервые выявленных случаев (рисунок 4).

Однако независимо от того, что 65-83% случаев РШМ выявляются на ранних стадиях, количество умерших женщин в год имеет тенденцию к росту. Следовательно, вышеприведенное свидетельствует о том, что система здравоохранения Таджикистана нуждается в новых подходах и взглядах на организацию скрининга с целью выявления предраковой патологии и РШМ на ранних стадиях заболевания.

ВОЗ рекомендует 3 наиболее эффективных методов скрининга, которые практикуются в системах здравоохранения различных стран в зависимости от уровня их дохода: цитологический, вирусологический и визуальный. Основными критериями для выбора метода скрининга были эффективность, экономическая состоятельность и обеспечение универсального доступа к скрининговым услугам всех женщин целевой группы независимо от социального положения и отдаленности проживания.

В пилотных районах для проведения визуального скрининга было задействовано 150 учреждений ПМСП, в которых были обучены 57 врачей и 220 медсестер семейной практики для проведения тестов, первичной регистрации и ведения документации, направления положительных случаев на следующее звено здравоохранения и диспансерного наблюдения пациентов с предраковой патологией.

Обучение кадров на районном, областном и национальном уровнях, обеспечение и оснащение оборудованием для пост-скрининговой диагностики, организация морфологической диагностики и лечения предраковой патологии позволили обеспечить устойчивость скрининговых мероприятий. Выезд специалистов на местах позволил улучшить охват и выполнить лечебные процедуры женщинам с положительными результатами визуального теста.

Непосредственное участие в скрининге РШМ приняли 41700 (95,1%) женщин в районе Б.Гафуров, и 26691 (93%) женщин целевой группы в районе Кушониён. Общий охват целевых групп обоих пилотных районов составил 68391 из 72574, т.е. 94,2%, что указывает на эффективность работы в отношении повышения мобилизации общин и информированности женщин (таблица 3).

Таблица 3. - Результаты визуального скрининга рака шейки матки

Показатели	Основная группа		Оба района	P
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров		
Целевая группа, чел.	28700	43874	72574	<0,001
Охват скринингом в абс. цифрах	26691	41700	68391	<0,001
Охват скринингом в %	93%	95,1%	94,2%	<0,001
Тест отрицательный	26056	39377	65433	<0,001
Тест положительный/ сомнительный	635 (2,4%)	2323 (5,6%)	2958 (4,3%)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Доля положительных и сомнительных результатов визуального теста составила 2323 (5,6%) в районе Б.Гафуров и 635 (2,4%) в районе Кушониён. Из 2958 общего количества женщин, прошедших кольпоскопию у 164 (5,5%) была обнаружена предраковая патология, в 20 (0,7%) случаях выявлен РШМ, в 619 случаях (23,4%) выявлены фоновые и доброкачественные заболевания шейки матки.

После кольпоскопического исследования пациентам по показаниям были проведены дополнительные диагностические тесты (таблица 4).

Таблица 4. - Результаты пост-скрининговой диагностики

Показатели	Основная группа		Оба района	P
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров		
Расширенная кольпоскопия	635 (2,4%)	2323 (5,6%)	2958 (4,3%)	<0,001
Цитологическое исследование	478 (75,3%)	972 (41,8%)	1450 (49%)	<0,001
Гистологическое исследование	59 (9,3%)	270 (11,6%)	329 (11,1%)	>0,05
Дисплазия шейки матки: CIN I, CIN II, CIN III, рак in situ	35/26691 (0,13%)	129/41700 (0,31%)	164/68391 (0,24%)	<0,001
Показатель CIN на 100 тыс. жен. нас.	30,6	71,2	55,6	<0,001
Рак шейки матки:	5/26691 (0,02%)	15/41700 (0,04%)	20 (0,03%)	>0,05
Показатель РШМ на 100 тыс. жен. нас.	4,4	8,3	6,8	>0,05
Отношение CIN к РШМ	6,95	8,6	8,2	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Доля женщин из района Кушониён, прошедшие цитологическое исследование была выше, составляя 75,3%, по сравнению с районом Б. Гафуров, где этот показатель был ниже и составил 41,8%. Гистологическому исследованию чаще подвергались женщины района Б. Гафуров (11,6%) по сравнению с районом Кушониён (9,3%). По результатам кольпоскопического исследования, общее количество женщин, направленных на цитологическое исследование, составило 1450 женщин (49%).

Результаты цитологического исследования мазков по системе Bethesda, представлены в таблице 5: нормальная картина (NILM) – 962 (66,3%), атипические клетки плоского эпителия неясного генеза (ASCUS) в 323 (22,3%) случаях, интраэпителиальная неоплазия легкой степени (LSIL) – в 114 (7,9%) случаях, интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL) – 42 (2,9%) случаев и цитограмма с карциномой 9 (0,6%) случая.

На гистологическое исследование больные направлялись после подтверждения одного из тестов визуального теста, кольпоскопии и/или цитологии.

Таблица 5. - Результаты цитологических исследований в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа		Оба района N=1450	Контрольная группа Пенджикент (n=80)	P
	Район Кушониён (n=478)	Район Б.Гафуров (n=972)			
NILM (норма)	316	646	962 (66,3%)	60 (75%)	>0,05
ASCUS	112	211	323 (22,3%)	11 (13,8%)	>0,05
LSIL	38	76	114(7,9%)	7 (8,8%)	>0,05
HSIL	12	30	42(2,9%)	2 (2,5%)	>0,05
Carcinoma	0	9	9(0,6%)	0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Всего по полученным положительным результатам кольпоскопии с визуальным тестом и цитологии в 329 случаях женщинам были выставлены показания к биопсии, что составило 11,1% от общего количества женщин, у которых был выявлен положительный визуальный тест. Результаты гистологических исследований приведены в таблице 6.

Таблица 6. - Распределение предраковой патологии в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа		Контрольная группа Пенджикент	P
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров		
CIN	35/26691 (0,13%)	129/41700 (0,31%)	4	<0,001
CIN I	29 (0,1%)	70 (0,17%)	3	>0,05
CIN II	6 (0,02%)	18 (0,04%)	1	>0,05
CIN III, рак in situ	0 (0,00%)	41 (0,1%)	0	<0,001
ИТОГО (N=164)	35	129	4	<0,001

Среди них были выявлены поражения легкой степени LSIL в 99 (60,4%) случаях (70 у женщин района Б. Гафуров и 29 пациенток района Кушониён), поражение тяжелой степени HSIL – в 65 (39,6%) случаях (у 59 женщин р-на Б. Гафуров и 6 женщин р-на Кушониён).

Показатель заболеваемости предраковой патологией среди женщин района Кушониён составил 30,6 на 100 жен. населения, в районе Б. Гафуров – 71,2, совокупный показатель по обоим районам – 55,6. Этот показатель превышает показатель выявляемости РШМ в районе Кушониён в 7 раз, в районе Б. Гафуров в 8,6, по обоим районам в 8,2 раз, что указывает на прогностическую значимость скрининга РШМ.

Результаты показали, что возраст поражений CIN начинается с 20-24 лет, пик частоты поражений приходится на возраст 35-44 лет, держится приблизительно на том же уровне среди возрастной группы 45-54 лет и далее идет к спаду.

В районе Б.Гафуров у 15 женщин (0,04%) морфологически был верифицирован РШМ, из них 9 (60%) случаев были обнаружены в I-II стадии, остальные 6 женщин (40%) были выявлены в запущенных стадиях заболевания (5 случаев – в III стадии и 1 случай – в IV стадии) (таблица 7).

Таблица 7. – Распределение выявленных больных раком шейки матки по стадиям заболевания в пилотных районах

Стадии	Основная группа		Оба района	P
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров		
I-II	1 (0,004%)	9 (0,022%)	10 (0,015%)	>0,05
III	3 (0,011%)	5 (0,012%)	8 (0,011%)	>0,05
IV	1 (0,004%)	1 (0,002%)	2 (0,003%)	>0,05
РШМ (n=20)	5/26691 (0,02%)	15/41700 (0,04%)	20/68391 (0,03%)	>0,05

В районе Кушониён выявлен 1 случай РШМ во II стадии, остальные были выявлены в запущенных стадиях заболевания (3 случая – III стадии

и 1 случай – IV стадии). Всего в обоих пилотных районах было выявлено 20 случаев РШМ, из числа которых 10 случаев (50%) были выявлены в I-II стадии, остальные 10 (50%) – в запущенных стадиях (8 - в III стадии и 2 – в IV стадии) заболевания. Все женщины с РШМ были направлены в онкологические центры (г. Душанбе, г. Худжанд), для получения специализированного лечения.

Кроме того, результатом организованного скрининга в двух пилотных районах явилась высокая доля выявления фоновых и доброкачественных заболеваний шейки матки. Всего в двух районах было обнаружено 691/2958 (23,4%) фоновых и доброкачественных заболеваний шейки матки, из которых в районе Кушониён 211/635 (33,2%), в районе Б. Гафуров 480/2323 (20,7%) женщин, которые были направлены для дальнейшего лечения в районные центры репродуктория или специализированные учреждения. Изучение результатов лечения этой категории больных не входило в задачи настоящего исследования.

С целью проведения лечебно-диагностических манипуляций у пациенток с выявленными аномальными кольпоскопическими картинками был использован аппарат ВЧЭХ ФОТЕК Е81М (производство РФ).

Таблица 8. - Результаты лечения предраковой патологии

№	Группы	Основная группа		Всего	p
		район Кушониён	район Б. Гафуров		
I.	Предраковая патология (CIN)				
1.	Петлевая эксцизия	28 (80,0%)	108 (83,7%)	136	>0,05
2.	Петлевая конизация	6 (17,1%)	15 (11,6%)	21	>0,05
3.	Экстирпация матки	1 (2,9%)	6 (4,7%)	7	>0,05*
	ВСЕГО	35	129	164	
2.	Кол. рецидивов	1 (2,9%)	4 (3,1%)	5 (3,0%)	>0,05*
	LSIL (CIN I)	0/29	2/70 (2,9%)	2/99 (2,0%)	>0,05*
	HSIL (CIN II, III и рак in situ)	1/6 (1,7%)	2/52 (3,8%)	3/58 (5,2%)	>0,05*
3.	Перерождение в РШМ	0	0	0	
II.	РШМ (20 случаев)	Направлены в онкологические учреждения			

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

После получения гистологического подтверждения в зависимости от тяжести CIN и возраста женщин были выполнены 3 вида лечебных

мероприятий: петлевая электрохирургическая эксцизия – в 136 случаях (82,4%), электрохирургическая петлевая конизация – в 21-м случае (12,8%) и в 7 случаях (4,8%) при CIN тяжелой степени у женщин с сопутствующей патологией тела матки была выполнена гистерэктомия (таблица 8).

При повторных обследованиях путем проведения визуального теста с интервалом от 6 мес. до 4-х лет наблюдения рецидивы были обнаружены в 5 случаях (3%). Рецидивы были выявлены среди больных 1-й группы (район Кушониён) составил -1 случай (2,9%), 2-й группы (район Б. Гафуров) – 4 случая (3,1%). Рецидивы в зависимости от тяжести CIN: LSIL (CIN I) – 1 случай (2%), HSIL (CIN II, III, рак in situ) – 4 случая (5,2%). Рецидивы были выявлены в первые 2 года наблюдения и всем пациентам были выполнены повторное электрохирургическое петлевое иссечение (4 случая) и конизация (1 случай). Динамическое наблюдение за этими пациентами не выявило рецидивов заболевания по настоящее время.

Нами была прослежена судьба 20 больных с верифицированным диагнозом РШМ, которые были направлены в РОНЦ. Больным с I стадией заболевания (4 случая) проведена расширенная экстирпация матки с придатками по Вертгейму с последующей сочетанной лучевой терапией. Больные со II стадией заболевания (6 случаев), согласно принятым протоколам диагностики и лечения, подверглись комбинированным методам лечения, включая неоадьювантную полихимиотерапию, с последующей операцией в объеме расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму и послеоперационной сочетанной лучевой терапии. Больные с III стадией РШМ (8 случаев) получили сочетанную лучевую терапию (включающую дистанционную и внутриволостную) с радиомодификацией с препаратом цисплатин. Больные с IV стадией (2 случая) получили паллиативную помощь. По морфологической структуре у большинства у 14 (70%) больных установлена плоскоклеточная неороговевающая карцинома G2; у 6 (30%) – плоскоклеточная карцинома с ороговением. В процессе динамического диспансерного наблюдения за больными в онкологических учреждениях установлено, что умерли 6 (30%) больных, остальные находятся под наблюдением: пациенты без метастазов и рецидивов – 10 (50%) женщин, 4 (20%) случая – с признаками продолженного роста.

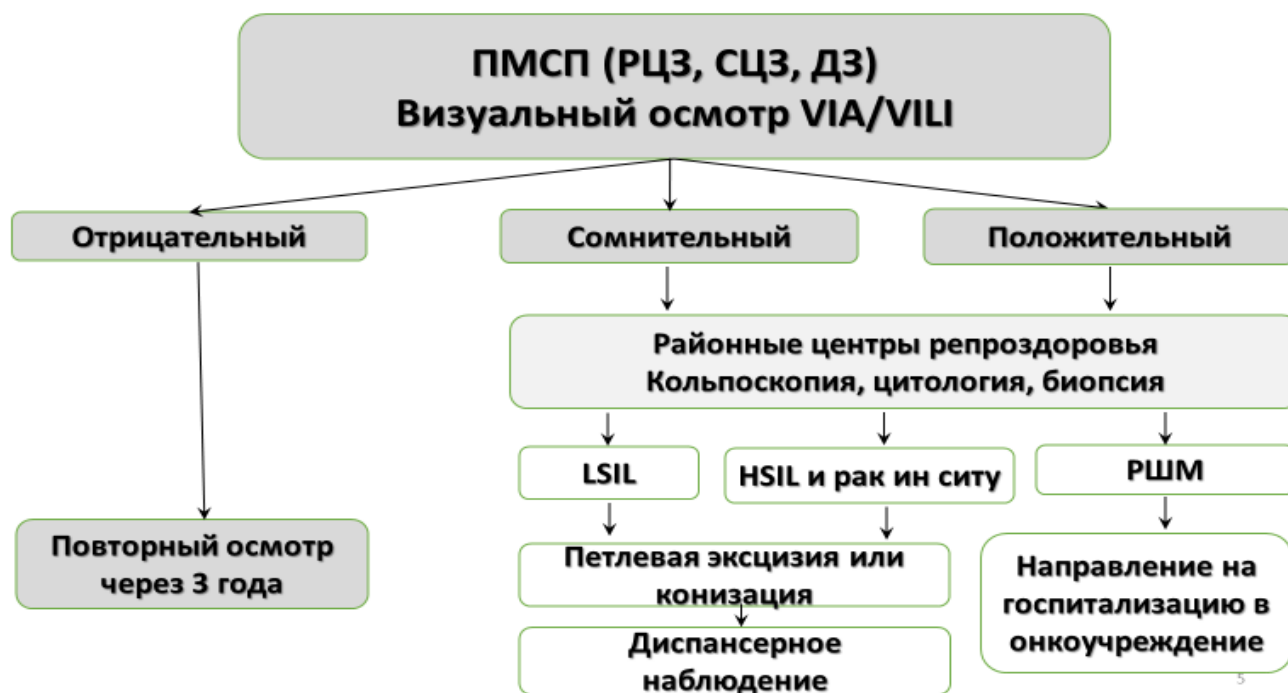


Рисунок 5. - Алгоритм визуального скрининга рака шейки матки, согласно стратегии «выявление – диагностика-лечение»

Полученный опыт позволил разработать алгоритм организованного визуального скрининга РШМ в учреждениях ПМСП, позволяющий своевременно выявить предраковые заболевания и РШМ, а также наладить систему перенаправления для оказания лечебно-диагностических услуг на всех уровнях системы здравоохранения (рисунок 5).

Согласно данного алгоритма, ПМСП ответственно за оказание скрининговых мероприятий и выявление положительных случаев. В задачи сети первичного звена здравоохранения входит проведение организованного популяционного скрининга, первичная регистрация положительных случаев и своевременное их направление на второй уровень для верификации и организация системы контроля качества проведения визуального теста.

Вертикальная сеть – центры репродуктивного районного/городского, областного и национального уровня обеспечивают первичную диагностику положительных визуальных тестов, с расширенной кольпоскопией с биопсией и цитологией. Гистологически подтвержденные тесты на CIN подлежат лечению согласно стратегии «выявление – диагностика – лечение».

Таблица 9. - Сравнение охвата населения визуальным скринингом рака шейки матки пилотным методом и на национальном уровне

№	Категория	На уровне пилотных районов	На национальном уровне
I.	Визуальный скрининг VIA/VILI		
1.	Учреждения, ответственные за выполнение	Центры здоровья (54) и дома здоровья (96)	Центры здоровья (961) и дома здоровья (1731)
2.	Кадровый состав	Семейные врачи (80) и сестры (490)	Семейные врачи (2272) и сестры (8869)
3.	Возраст женщин целевой группы	30-49 лет	25-50 лет
4.	Кол-во женщин целевой группы	72574	1194777 (100%)
5.	Охват	94,2%	80%
II.	Диагностика и лечение		
6.	Центры репродуктивного здоровья	2 областных и 2 районных	Национальный центр (1), областные (4), районные (68)
7.	Онкологические учреждения	Национальный центр (1), областные (2)	Национальный центр (1), областные (4)

Пациенты с тяжелой степенью CIN (HSIL) и РШМ направляются в онкологическое учреждение для дальнейшего лечения и наблюдения. В связи с этим, в функции центров репродуктивного здоровья входят не только организация лечения CIN, но и налаживание системы качества направлений в онкологические учреждения для пациентов с гистологически подтвержденными CIN и РШМ.

Описанная 3-х ступенчатая модель скрининга, диагностики и лечения CIN является наиболее приемлемой для условий Республики Таджикистан с учетом имеющихся местных ресурсов, подготовленности кадров и оснащенностью.

В таблице 9 приведены обновленные критерии скрининга с учетом перехода от пилотирования на его применение на национальном уровне.

В переходный период распространения визуального скрининга РШМ на национальном уровне с учетом высокой эффективности и простоты его выполнения целевые группы будут расширены за счет более молодого возраста и минимальный охват будет снижен до порога 80% с учетом географических особенностей и имеющихся ресурсов здравоохранения.

В будущем при улучшении финансовых возможностей системы здравоохранения визуальный скрининг будет заменен более высокоточным методом – вирусологическим (ПЦР ДНК ВПЧ) тестом.

Выводы

1. За последнее десятилетие 2010-2020 гг. РШМ имел устойчивую тенденцию роста с ежегодной первичной заболеваемостью в пределах 4,7 – 8,7 на 100 тыс. женского населения. Пик по возрастной заболеваемости приходился на возрастную группу 45-54 года.

2. Учитывая ограниченные ресурсы страны внедрение визуального скрининга VIA/VILI является экономически выгодной моделью для внедрения на уровне первичной медико-санитарной помощи.

3. Охват населения пилотных районов скринингом РШМ составил 94,2%. Результаты пилотного внедрения показали высокую эффективность выявления предраковых заболеваний с частотой 0,24% (164 случаев CIN из 68391 обследованных), что составляет 55,6 на 100 тыс. женского населения. Этот показатель в 8,2 раз превысил показатель выявляемости РШМ – 0,03% (20 случаев РШМ из 68391 обследованных), что составило 6,8 на 100 тыс. женского населения.

4. Алгоритм организованного визуального скрининга «выявление-диагностика-лечение» РШМ является эффективным, экономически обоснованным и доступным для населения методом ранней диагностики и своевременного лечения предраковых заболеваний и РШМ.

Практические рекомендации

1. Внедрить визуальный скрининг РШМ в учреждениях ПМСП на национальном уровне, тем самым обеспечивая широкий и равный доступ всех слоев населения к качественным услугам здравоохранения

2. Цитологическая диагностика должна входить в комплекс пост-скрининговой диагностики CIN и РШМ на уровне центров репродуктивного здоровья и онкологических учреждениях страны

3. Морфологическая диагностика CIN является основным звеном в комплексной борьбе с РШМ и является основой мониторинга скрининговых мероприятий и проведения контроля качества визуального скрининга

4. Разработанный алгоритм организованного визуального скрининга РШМ рекомендовать для расширения на национальный уровень

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдугаффарова Н.А. Вторичная профилактика рака шейки матки в современных условиях / Н.А. Абдугаффарова, С.Г. Умарова // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2020. – Т. 9, № 4. – С. 42-48.**
2. Абдугаффарова Н.А. Вторичная профилактика рака шейки матки в Республике Таджикистан / Н.А. Абдугаффарова, С.Г. Умарзода // **Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе, 2021.**
3. Абдугаффарова Н.А. Значимость метода визуального скрининга в профилактике рака шейки матки / Н.А. Абдугаффарова // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 40-43.**
4. Абдугаффарова Н.А. Роль цитоморфологических исследований в скрининге рака шейки матки в Республике Таджикистан / Н.А. Абдугаффарова, С.Г. Умарова, А.С. Джураев // **Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 2. – С. 232-238.**
5. Абдугаффарова Н.А. Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан / Н.А. Абдугаффарова // **Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – 18(2): 69-77.**
6. Абдугаффарова Н.А. Роль цитоморфологических исследований в диагностике рака шейки матки в РТ / Н.А. Абдугаффарова, П. Сабури // **Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе, 2022. - С. 197.**
7. Абдугаффарова Н.А. Цитологическая диагностика рака шейки матки / Н.А. Абдугаффарова // **Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». - Душанбе, 2022. - С. 197-198**
8. Абдугаффарова Н.А. Оценка показателей первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения Республики Таджикистан / Н.А. Абдугаффарова // **Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». - Душанбе, 2022. - С. 198.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЧЭХ – высокочастотный электрохирургический

МЗСЗН РТ – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

РОНЦ – Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН

РЦЗ/СЦЗ/МД – районный, сельский центры здоровья, медицинский дом

РШМ – рак шейки матки

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет

CIN - Цервикальная интраэпителиальная неоплазия / **CIN cervical intraepithelial neoplasia**

ЦРЗ – центр репродуктивного здоровья

ASCUS – атипические клетки плоского эпителия неясного генеза

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) - интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальная неоплазия легкой степени

VILI (Visual inspection with Lugol's Iodine) – визуальный осмотр р-ром йодом Люголя

VIA (Visual inspection with acetic acid) – визуальный осмотр с уксусной кислотой