

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Умарова С.Г.**

Душанбе - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Классификация и статистика предраковых заболеваний и рака шейки матки	15
1.2. Современная концепция развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (этиопатогенез)	19
1.3. Первичная профилактика рака шейки матки (вакцинация)	22
1.4. Вторичная профилактика рака шейки матки (скрининг)	25
1.5. Тактика лечения предраковой патологии	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Клинический материал	37
2.1.1. Анкетирование, электронная база данных	39
2.1.2. Визуальный скрининг	40
2.2. Пост-скрининговая диагностика	41
2.2.1. Расширенная кольпоскопия	42
2.2.2. Цитологическое исследование	43
2.2.3. Биопсия и выскабливание цервикального канала	45
2.3. Способы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии	46
2.3.1. Петлевая электроэксцизия/конизация шейки матки	46
2.3.2. Гистерэктомия	48
2.4. Статистическая обработка материала	49
ГЛАВА 3. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ОРГАНИЗОВАННОГО ВИЗУАЛЬНОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	50
3.1. Заболеваемость раком шейки матки в Республике Таджикистан за период с 2010 по 2020 гг.	50
3.2. Организация популяционного визуального скрининга в учреждениях первичной медико-санитарной помощи пилотных районов	58
3.3. Организация пост-скрининговой диагностики и лечения предраковой патологии	68

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ПИЛОТНЫХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН	70
4.1. Результаты визуального скрининга рака шейки матки	70
4.2. Эпидемиологическая оценка скрининга рака шейки матки в пилотных районах	82
4.3. Алгоритм организованного визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на достижения современной онкогинекологии, рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одним из основных причин инвалидности и летальности женщин по всему миру [21, 33, 125, 135]. Согласно данным эпидемиологических исследований доля РШМ среди всех злокачественных опухолей составляет 5%, а в структуре новообразований женских половых органов – 30-35% [13, 21, 35, 71, 101, 105, 122]. 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 [21]. 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 [21, 139]. Вместе с тем, по данным Глобального исследования рака (GLOBOCAN) к 2050 году будет отмечаться рост РШМ на 50%, что свидетельствует о необходимости стратегии активного его выявления и лечения на ранних стадиях.

Анализ литературных данных показывает, что несмотря на доступную визуальному исследованию локализацию, у более половины пациенток РШМ выявляется в значительно распространенной и/или запущенной форме, что значительно влияет на тактику и исходы лечения [33, 81, 86]. В связи с этим, рекомендуется незамедлительное внедрение оптимизированных стратегий по профилактике, активному скринингу и раннему лечению РШМ [23, 83].

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% [35, 108, 113]. С 2002 по 2010 годы число заболевших женщин увеличилось во всех возрастных группах, что привело к росту интенсивного показателя заболеваемости с 5,0 до 7,3 на 100 тыс. населения, а пик заболеваемости наблюдался в возрасте 55-64 лет и составил 38,6‰. При этом,

60% больных выявлены в местно-распространенных и запущенных стадиях, что снижает показатели 5-летней выживаемости [47].

В связи с длительным процессом канцерогенеза в этиологию которого заложена папилломавирусная инфекция, особенностей заражения и патогенеза заболевания, РШМ относится к классу предотвратимых заболеваний через проведение скрининговых мероприятий [2, 20, 84, 135].

Выбор оптимального метода скрининга РШМ в каждой стране зависит от заболеваемости, доступности экономических ресурсов, от существующей структуры и систем здравоохранения [4, 8, 32, 67, 134]. Многочисленным публикациям исследователей присущ большой диапазон мнений при освещении отдельных аспектов по применению тех или иных методик скрининга РШМ в зависимости от доступности ресурсов, национальных особенностей и традиций региона, подготовленности медицинских кадров на различных звеньях системы здравоохранения [13, 76, 86, 92, 123, 134]. В экономически развитых странах взамен цитологическому скринингу пришел вирусологический, который продемонстрировал свою высокую эффективность несмотря на его дороговизну для систем здравоохранения.

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 [15, 21]. В последние годы ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами рекомендует стратегию, основанную на принципе «выявление-лечение» без проведения комплекса диагностических мероприятий [21].

Вопросы изучения результатов скрининга в странах с ограниченными ресурсами на постсоветском пространстве недостаточно изучены и не получили до настоящего времени подробного освещения ни в российских, ни в других зарубежных работах. Причина недостаточного внимания исследователей к проблеме поиска более доступных и простых в выполнении методов скрининга РШМ, адаптации и организации скрининга, вопросы подготовки медицинских

кадров на уровне первичного медико-санитарного звена для вышеупомянутой цели побуждают провести оценку возможностей для реализации организованного скрининга РШМ в Республике Таджикистан. До сих пор организованный популяционный скрининг РШМ в стране не проводился. В связи с вышеизложенным обстоятельством, проведение данного научного исследования является актуальным и своевременным.

Степень разработанности темы.

Несмотря на многочисленные публикации в российской литературе [35, 108, 113], проблема ранней диагностики РШМ продолжает оставаться актуальной. В условиях нашей республики, до сих пор не проведено ни одного исследования по организованному скринингу предраковых заболеваний и РШМ. В то же время вопросы истинной частоты распространённости предраковых заболеваний и РШМ среди населения, остаются до конца неосвещёнными, так как данные официальной статистики отражают их частоту по обращаемости населения. В условиях ограниченных финансовых ресурсов весьма важным является выбор экономического приемлемого метода скрининга и целевой группы, подлежащих скринингу. В связи с этим апробация и оптимизация скрининговой программы на основе пилотирования, требующего вложения минимальных материальных затрат, является актуальным и своевременным.

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 исследования

Впервые в Республике Таджикистан дана комплексная оценка динамики заболеваемости и смертности женщин от рака шейки матки (РШМ) на период с 2010 – 2020 г.г. Установлено, что за последние 10 лет РШМ занял второе место не только в структуре онкологических заболеваний, но и среди всего контингента больных со злокачественными новообразованиями с удельным весом 14%. Женщины трудоспособного возраста с пиком заболеваемости в возрасте 45-54 лет 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 запущенности процесса.

На основании проведенного сравнительного экономического анализа 3-х основных методов скрининга, рекомендуемых ВОЗ автор обосновывает 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. Указанный скрининг позволил также выявить РШМ на более ранних стадиях заболевания.

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 проанализирован первый опыт 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 женской части населения Республики Таджикистан раком шейки матки, позволившие своевременно выявить и вылечить не только РШМ, но и предраковые заболевания.

Сравнительная оценка методов скрининга, рекомендованные ВОЗ показала, что для Республики Таджикистан наиболее приемлемым является визуальный скрининг, который отличается своей простотой, эффективностью и доступностью для населения. Визуальный скрининг имеет высокую научно-практическую значимость в связи с высокой выявляемостью патологии на предраковой стадии или ранних стадиях развития заболевания.

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, а также своевременно направить больных с 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.

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, Согдийском областном онкологическом центре, РОНЦ МЗСЗН Республики Таджикистан.

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

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (проспективной и ретроспективной информации), характеризующих проблему своевременной диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки, накоплению и систематизации фактических данных о результатах пилотного внедрения визуального скрининга РШМ, статистическом анализе результатов и подготовки выводов исследования.

Решение поставленных задач в работе осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа структуры, динамики и графической интерпретации результатов обследования и лечения пациенток с предраковыми заболеваниями и РШМ.

Изучение динамики заболеваемости РШМ в Республике Таджикистан осуществлялось на основе анализа отчетных форм №7 и №35, а также других статистических данных за 2010 по 2020 гг. Работа основана на результатах ретроспективного и проспективного исследования. Для оценки возможностей системы здравоохранения на уровне учреждений ПМСП в реализации организованного скрининга РШМ проведено анкетирование, приблизительный экономический анализ, изучение технической оснащенности и квалификации кадров первичного звена здравоохранения.

Критериями отбора были здоровые женщины двух пилотных районов Республики Таджикистан в возрасте от 30 до 49 лет.

Для изучения результатов пилотного проекта по визуальному скринингу РШМ за 2017-2019 годы в двух районах Республики Таджикистан были изучены медицинские документации пациенток с выявленными предраковыми заболеваниями и РШМ, проведен сравнительный анализ данных с данными контрольной группы.

С целью определения тактики лечения пациенткам с положительными и сомнительными результатами VIA/VILI выполнялись расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование и биопсия. Для определения степени тяжести CIN и установления окончательного диагноза был использован морфологический метод исследования. Для лечения предраковой патологии были внедрены современные методы электрохирургического петлевого иссечения и конизации пораженного участка шейки матки. Были изучены отдаленные результаты лечения CIN.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наблюдаемая тенденция к росту 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 ПМСП оптимизированного алгоритма с включением современных методов диагностики позволит не только улучшить качество предоставляемых услуг, но и наладить эффективную систему перенаправлений на специализированный уровень больных с впервые выявленными случаями предраковых заболеваний и рака шейки матки, а также повысить потенциал медицинских кадров.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами по различным подходам к вопросам относительно скрининга РШМ. Приводится сравнение полученных результатов исследования с литературными данными. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике. Большой клинический материал, всесторонний анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Личное участие автора в получении результатов

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

Апробация диссертации

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

Основные положения диссертации отражены в 8 опубликованных научных работах, 4 из которых являются оригинальными статьями в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем 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 130 на русском и 39 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 28 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Предраковые заболевания шейки матки характеризуются цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) различной степени, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией [22, 42, 65, 141].

Первое предположение о связи папилломавирусной инфекции (ПВИ) с развитием рака шейки матки (РШМ) высказал Harald zur Hausen, ученый Гейделбергского немецкого института по исследованию раковых заболеваний в 70-х годах прошлого столетия [17]. С тех пор во многих лабораториях мира предположения Н. Hausen подтвердились, была разработана вакцина и в ряде развитых стран были приняты национальные программы по массовой вакцинации населения [16, 36, 75, 91, 110, 142]. Это открытие помогло многим странам модифицировать свои организационные подходы, наладить скрининговые мероприятия и начать проведение массовой вакцинации целевых половозрастных групп для предупреждения заражения до начала половой жизни [2, 13, 67, 91, 109, 140, 165].

В связи с высокой патогенностью и особенностью первичного заражения, связанной с сексуальным поведением, ПВИ была отнесена к заболеваниям, передающимся половым путем [37, 90].

Общеизвестно, что процесс канцерогенеза является многостадийным и доклиническое развитие опухоли длится годами. По данным ВОЗ переход CIN в рак в среднем длится около 3-8 лет [15].

В комплекс мероприятий по борьбе с РШМ входят первичная (вакцинация против ПВИ), вторичная (скрининг с одномоментным лечением предраковых поражений) и третичная профилактика (диагностика и лечение инвазивного РШМ), а также паллиативная помощь [9, 12, 31, 59, 73, 80, 140, 144].

После определения доминирующей роли ПВИ в патогенезе развития РШМ, масштабы охвата населения данным вирусом и появлением вакцин (Cervarix, Gardasil-4, Gardasil-9) в европейских странах на протяжении последних десятилетий был внедрен вирусологический скрининг населения [85, 86]. На основании накопленного мирового опыта установлено, что полный охват

вакцинацией женского населения позволят снизить на 90% заболеваемость РШМ во всем мире [15, 21, 91, 110, 145].

Американская ассоциация онкологов за основу скрининга предраковых заболеваний шейки матки приняла в качестве «золотого стандарта» профилактический осмотр влагалища и шейки матки, мазок по Папаниколау и ПВИ тестирование [31].

Согласно, клинических руководств одобренных ВОЗ, в случае положительного результата одного из приведенных скрининговых тестов приступают к выполнению второго теста [15, 21]. Если при проведении второго (другого) теста наличие дисплазии не подтверждается, пациентки подвергаются диспансерному наблюдению [3, 40]. При подтверждении двух и более перечисленных тестов на наличие CIN проводится лечение [11, 27-29, 94, 130].

В качестве общепринятых методов лечения CIN приняты хирургические: криотерапия, широкое петлевое электрохирургическое иссечение в переходной зоне шейки матки и конизация. Включение в протокол лечения медикаментозной противовирусной терапии в дополнении к хирургическому лечению в настоящее время является предметом широкого обсуждения [38, 43, 118].

Для максимального охвата уязвимых слоев женского населения к современным предупредительным мероприятиям и повышения эффективности скрининга РШМ в странах с ограниченными финансовыми ресурсами, ВОЗ рекомендует особые подходы [15]. В последние годы ВОЗ рекомендует стратегию, основанную на принципе «скрининг-лечение» без проведения диагностических исследований.

Таджикская система здравоохранения, являясь членом Европейского бюро ВОЗ, на протяжении последних десятилетий показывает свою приверженность к проводимым мероприятиям и прикладывает свои усилия для улучшения организации профилактики РШМ для распространения этого опыта по всей стране.

1.1. Классификация и статистика предраковых заболеваний и рака шейки матки

Литературные источники загружены разнообразием различных терминов касательно патологии шейки матки, среди которых чаще используются дисплазия, эрозия, псевдоэрозия, эктопия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, воспалительные дистрофические и гиперпластические процессы, метаплазия, лейкоплакия.

Авторы едины во мнении, что патология шейки матки делится на фоновые и предраковые заболевания [22, 65, 66, 120]. При фоновых патологиях шейки матки сохраняются правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцировка и созревание. К этим заболеваниям относятся, псевдоэрозия, истинная эрозия, цервициты, эритроплакия, лейкоплакия, полип, эктропион, папиллома [22].

Согласно 10-му изданию международной классификации болезней (МКБ-10) предраковые заболевания шейки матки идет под названием N87. Дисплазия шейки матки [11].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), ассоциированные с ПВИ, относятся к истинным предраковым состояниям. CIN имеет 3 степени последовательного развития: CIN I (слабая дисплазия), CIN II (умеренная), CIN III (тяжелая) и преинвазивная карцинома *in situ* [7, 38, 39].

На сегодняшний день авторы [4, 55, 57, 136] придерживаются классификации ПВИ с выделением 4 форм: клиническая, субклиническая, латентная и CIN:

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом);

- Экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные и др.);

- Симптоматические CIN.

2. Субклинические формы (не видимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):

- плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
- малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
- инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
- кондиломатозный цервицит и вагинит.

3. Латентные формы (отсутствие клинических, морфологических и гистологических изменений при обнаружении ДНК ПВИ).

4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) и рак шейки матки:

- CIN I - слабая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- CIN II - умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- CIN III - тяжелая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- Микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома или карцинома *in situ*.

Согласно классификации Bethesda CIN I относится к классу неоплазии легкой степени (LSIL), остальные – CIN II, CIN III и рак *in situ* объединены в класс неоплазии тяжелой степени (HSIL) или CIN 2+ [15, 21].

По данным ВОЗ в 2018 г. в глобальном масштабе РШМ зарегистрирован у 570 тыс. женщин и заболевания у 311 тыс. женщин завершились летальными исходами [15, 21]. Средний возраст заболевших составляет 45-48 лет. Более чем из 300 000 ежегодных случаев смерти от РШМ 85% происходят в развивающихся странах.

Благодаря внедрению вакцинации (первичная профилактика) и скрининговых программ (вторичная профилактика) во многих странах был отмечен значительный прогресс в снижении заболеваемости и смертности от РШМ [16, 21, 36, 91, 109]. За последние десятилетия отмечается значительный контраст в статистике между развитыми и развивающимися странами, на которые приходится около 85% новых случаев заболеваемости и около 90% общей смертности от РШМ [89, 103].

Африка остается континентом с самой высокой частотой заболеваемости и смертности от РШМ. В отдельных африканских странах регистрируется заболеваемость выше 43,1 (Свазилэнд) и смертность выше 30 (Малави) на 100 тыс. населения [21].

В Российской Федерации РШМ занимает лидирующее положение в структуре онкогинекологии (70-92%) и четвертое место среди общей онкологической заболеваемости [98, 101, 121, 122]. В структуре онкологической заболеваемости РШМ стоит на 7-м месте и на 2-м месте среди женской патологии [101, 102]. В Российской Федерации показатель заболеваемости РШМ составляет 15,2, летальность – 5,0 на 100 тыс. женщин и остается стабильно высоким на протяжении последнего десятилетия [121, 125, 126].

В Таджикистане по данным Республиканского центра медицинской статистики и информации в 2005 году показатель заболеваемости РШМ составлял 4,8 на 100 тыс. женского населения. В 2015 г. заболеваемость РШМ возросла и составила 6,7, а в 2016 г. – 8,7 на 100 тыс. женского населения, около 20% случаев РШМ заканчиваются летальным исходом в течении первого года после первичной регистрации [47]. При сохранении такой тенденции стандартизованный показатель заболеваемости может увеличиться и в ближайшие достигнуть 13,9 на 100 тыс. женского населения [108]. Данное обстоятельство требует принятия организационных мер по профилактике и скринингу данного заболевания.

Для получения объективных данных о результатах организационных мероприятий по профилактике РШМ в качестве основного индикатора был отобран показатель заболеваемости РШМ на 100 тыс. населения. Этот показатель был прослежен в динамике за период с 1980 года до 2015 года с выборкой группы стран с различным охватом населения профилактическими мероприятиями. Были отобраны 5 развитых стран, где налажен должный уровень охвата населения вакцинацией и скринингом и 5 стран СНГ (выборочно) где охват профилактическими мероприятиями не достиг нужного качества и полноты. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.- Сравнение показателя первичной заболеваемости раком шейки матки в отдельных странах [15, 21]

№	Страна	1980	1990	2000	2010
<i>Развитые страны с полным охватом населения вакцинацией и скринингом</i>					
1.	Швейцария	13,5	10,3	8,3	6,1
2.	Германия		16,6	13,1	11,6
3.	Италия	14,8	10,2	7,8	5,5
4.	Финляндия	7,4	5,3	6,3	5,0
5.	Англия	15,4	16,6	9,9	9,0
6.	Евросоюз	16,2	15,1	13,5	11,9
<i>Отдельные страны СНГ</i>					
7.	Российская Федерация	19,1	16,0	16,0	19,2
8.	Республики Беларусь		14,3	16,0	18,0
9.	Казахстан	18,7	13,3	13,2	16,2
10.	Кыргызстан	13,1	12,3	10,6	14,7
11.	Таджикистан		4,8	4,9	7,5
12.	СНГ	17,6	14,9	14,8	17,0
<i>Европейский регион</i>					
13.	Европейский регион	15,6	14,2	13,0	13,1

В экономически развитых странах Европейского региона из 5 отобранных стран Италия, Финляндия и Швейцария достигли снижения порогового показателя первичной заболеваемости ниже 6,3 на 100 тыс. населения [86]. В Англии и Германии показатели первичной заболеваемости РШМ снизились с 16,0 в 1980 г. до 9-11 на 100 тыс. населения, что также свидетельствует о высоком качестве и полном охвате этих стран профилактическими мерами [15, 86].

В среднем, показатель по странам Евросоюза снизился с 16,2 до 12,0, а по странам Европейского бюро ВОЗ отмечается снижение показателя первичной заболеваемости РШМ с 15,6 в 1980 г. до 13,3 в 2014 г [86]. Такая незначительная разница снижения индикатора заболеваемости связана с тем, что в странах восточной Европы не проводятся эффективные профилактические меры и средне-страновой показатель по странам СНГ имеет обратную тенденцию роста с 17,6 в 1980 г. до 18,2 в 2015 году.

Как было приведено выше, в Российской Федерации сохраняется постоянная тенденция роста заболеваемости за последние десятилетия и в 2015

г. она достигла 21,8 [98, 101, 102]. Такая же тенденция отмечена во всех странах СНГ: в Белоруссии [8], Казахстане [10, 93] и Кыргызстане [77, 99, 105], где показатели в 2015 г. достигли уровня 17,4-20,1 на 100 тыс. населения. По данным ВОЗ, в Таджикистане, где исходно были низкие показатели заболеваемости также отмечена тенденция к неуклонному росту заболеваемости [35, 41, 108]. По данным GLOBOCAN в 2018 г. низкие показатели заболеваемости обусловлены некачественным сбором информации и недостаточной первичной регистрацией больных РШМ. В стране только налаживается система канцер-регистра.

Частота предраковых заболеваний в разных странах отличается высокой частотой поражения среди женщин репродуктивного возраста. Цитологический анализ интраэпителиальных поражений шейки матки в различных возрастных группах показал редкую их встречаемость среди женщин моложе 21 года, а среди женщин старше 65 лет – в 4 раза реже чем в возрастной группе 35-44 лет [2, 20]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (дисплазия, карцинома *in situ*, CIN) встречаются с частотой 1-2% среди женщин неинфицированных ВИЧ [30]. Около 3% впервые установленных РШМ приходится на период беременности и у 20% беременных женщин имеют отклонения в мазках на цитологию по Папаниколау [113, 120].

1.2. Современная концепция развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (этиопатогенез)

Впервые вирусную теорию происхождения опухолей предложил российский ученый Л.А. Зильбер в 1935 г. [27, 37]. За выдающиеся достижения в выявлении вирусной этиологии в развитии РШМ 6 октября 2008 года Harald zur Hausen был удостоен Нобелевской премии [159].

В настоящее время известно почти 200 типов ПВИ, среди которых 70 вызывают различные патологии кожи и/или слизистых оболочек человека. По данным крупных генетических исследований самыми распространенными и онкогенными генотипами ПВИ считаются генотипы 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, среди которых наиболее высокой канцерогенной активностью обладают 16 и 18 типы, а 31, 33 и 35 типы считаются

факультативными (возможными) канцерогенами [42, 45, 78, 87, 88, 89, 104]. Отдельные авторы указывают на значимую роль ПВИ 52-го и 58-го типов в развитии заболевания, которые часто встречаются в азиатских странах: Китай, Япония, Бразилия, Западная Африка [88, 132, 163, 164].

Иностранная литература разделяет генотипы папилломавирусной инфекции на канцерогенные типы высокого и низкого риска [78, 79, 87]. Канцерогенные типы ПВИ низкого риска имеют короткий срок персистенции (5-6 мес.) в отличие от высокого риска (8-14 мес.). Если канцерогенные типы ПВИ высокого риска вызывают РШМ, тогда как типы низкого риска чаще вызывают рак вульвы, полового члена и глотки. По данным глобальных исследований ПВИ 16 и 18 типов обнаруживаются в 70% случаев РШМ и в 60% при обнаружении тяжелой степени CIN [14, 44, 70]. Среди женщин с тяжелой степенью CIN в 63,6% случаев выявляется 16 генотип ПВИ, в 7% случаев – 33 генотип, в 6,2% случаев – 18 генотип, а в 5,4% 31 генотип [42, 68, 160].

Изначальное поражение 16 и 18 генотипами могут привести не только к CIN III и РШМ, но и многим другим раковым поражениям половых органов как у мужчин, так и женщин. Эти типы вызывают рак гортаноглоточной области, пищевода, генитальных органов, прямой кишки как у мужчин, так и женщин [45]. Другие неонкогенные генотипы ПВИ являются причиной мелких доброкачественных проявлений слизистой не только шейки матки [19, 34, 82], но и папилломы вокруг рта и конъюнктивы. За появление генитальных бородавок отвечают ПВИ 6 и 11 типов.

Установлено, что первый пик заражения связан с началом половой жизни [9]. После внедрения вируса в эпителий кожи или слизистых уже через 3 недели наличие вируса можно определить лабораторно, тогда как до появления клинических проявлений проходит еще несколько месяцев и даже лет. На месте внедрения вируса не остается никаких местных воспалительных проявлений. Как правило, инфекция в организме персистирует без клинической манифестации и лишь комбинация лабораторного определения вируса и патологический мазок на цитологию могут обнаружить CIN [16]. В зависимости

от запущенности процесса CIN может быть обнаружен на любой стадии последовательного развития предракового заболевания – легкой степени, тяжелой степени или уже на стадии неинвазивного рака [37].

После первичного заражения выздоровление наступает среди большинства женщин за счет собственного иммунитета. Лишь в единичных случаях через 18-24 мес. персистенции вируса могут обнаружиться незначительные поражения слизистой шейки матки. У этих больных чаще обнаруживается высокая степень вирусной нагрузки, наличие двух и более генотипов высокого онкогенного вируса [25, 45].

После преодоления иммунного барьера молекула ДНК ПВИ встраивается в ДНК базального и околобазального слоев эпителия слизистых шейки матки, приводя к трансформации клеток базального слоя. В связи с тем, что эти изменения происходят в организме в течении длительного времени и не проявляются клинически, пациенты с латентными, субклиническими и персистирующим течением с количественными показателями 5 Ig копий ДНК ПВИ на 100 тыс. клеток относятся к группе риска. Они подлежат проведению дополнительных исследований для исключения CIN [25, 37].

Угнетение иммунитета на фоне диабета, почечной недостаточности, прием стероидов, курение и другие факторы могут способствовать персистенции вируса в организме [25, 36, 58].

При CIN наибольшие изменения и атипия происходят в базальных и парабазальных клетках эпителия с сохранением неизмененного выраженного слоя поверхностных слоев эпителия [2, 48, 60]. Степень тяжести дисплазии оценивается гистологическими анализами по данным Национального института онкологии, согласно Sellors J.W. (2003), для того чтобы судить относится ли данная патология к CIN и ее степень зависят от степени дифференциации, зрелости, стратификации клеток эпителия и аномалии их ядер [74]. Соотношение зрелой и дифференцированной толщины эпителия определяет степень тяжести CIN [88, 89]. Эпителий, состоящий из недифференцированных клеток, охватывающих практически все слои эпителия с оставлением тонкого слоя

зрелых дифференцированных клеток на поверхности, характеризуют тяжелые степени CIN [56, 58, 88].

При CIN I изменения начинаются в базальных клетках, которые выражаются в увеличении их ядра, последние приобретают неправильные формы, уменьшая и замещая цитоплазматическое пространство. В гиперплазированных базальных клетках усиливается митотическая активность [2, 22, 57, 74]. Атипические клетки встречаются редко. Недифференцированные клетки занимают 1/3 толщины эпителиального слоя. При CIN II в результате усиления митотической активности базального слоя она захватывает больше половины толщины эпителия, причем поверхностные слои остаются неизменными и сохраняют свое строение. При этом появляется гипер- и паракератоз с захватом поверхностного и промежуточного слоев и захватывает 2/3 всей толщины эпителия [57, 60, 74, 124, 137, 138, 162]. При CIN III степени происходит увеличение размеров базальных и парабазальных клеток с оставлением небольшого ободка цитоплазмы, их разрастание и захват более поверхностных слоев, причем самый поверхностный слой сохраняет свою нормальную структуру за счет зрелых клеток. Клетки располагаются беспорядочно с выраженным полиморфизмом клеток. Преобладают клетки с разрушенным ядром и появляются низкодифференцированные клетки с огромным числом митозов с распространением на более чем 2/3 толщины эпителия. В связи со сложностью гистологической дифференцировки CIN III и рака *in situ*, они объединены в одну группу тяжелых поражений [46, 56, 88, 107, 124, 158, 167].

1.3. Первичная профилактика рака шейки матки (вакцинация)

Заболеваемость РШМ в странах без вакцинации и без скрининга составляет 90 случаев на 100 тыс. женщин [139]. Благодаря первичной и вторичной профилактике в США эту заболеваемость за одно десятилетие удалось снизить до 7 случаев на 100 тыс. женского населения [21].

В 2006 году Европейское фармакологическое агентство и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило первую вакцину против ПВИ [16, 145].

Для профилактики РШМ применяются 3 вида вакцин: 2-х валентная вакцина Cervarix, предназначенная против онкогенных 16 и 18 генотипов ПВИ, Gardasil-4 валентная (против 6, 11, 16 и 18 генотипов) и с декабря 2014 г. Gardasil-9 (дополнительно 31, 33, 45, 52 и 58 генотипы) [10, 16, 17, 31, 33, 59, 75, 80, 85, 90, 109, 111, 149]. Несмотря на многочисленные скандальные и противоречивые отзывы о препаратах, согласно проведенным исследованиям, безопасность препаратов немного отличается от плацебо, а эффективность составляет 97,9% - 100% [75, 85, 90, 145]. В мировом масштабе до 2014 г. было применено более 140 млн. доз вакцин. В 2018 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение Gardasil-9 с распространением на возраст 27-45 лет, а также на лиц мужского пола [145].

В настоящее время вакцинация против ПВИ применяются в 125 странах мира, 57 стран их включили в национальные календари, в 6 из которых вакцинация обязательна для обоих полов [15, 21]. Для проведения массовой кампании по иммунизации от папилломавирусной инфекции важную роль играет активное вовлечение и участие населения [10, 33, 70, 109, 111].

Согласно данным ряда российских авторов различают первичную профилактику, направленную на вакцинацию и предупреждение ИППП, борьба с курением, использование барьерных контрацептивов, коррекция разрывов шейки матки после абортов и родов и вторичную, которая заключается в выявлении и устранении предраковых изменений путем скрининга [17, 31, 33, 66].

В Российской Федерации все чаще стали появляться публикации о необходимости проведения массовой иммунизации среди уязвимых групп населения [9, 12, 16, 72, 81]. Согласно страновой стратегии и особенностям сексуального поведения населения в качестве целевой группы были определены девочки-подростки в возрасте 9-14 лет с вакцинацией двухвалентной вакциной

[9]. Другие авторы указывают необходимость применения квадριвалентной вакцины в возрастной группе 16-23 года в трех дозовом режиме [37].

В российской публикации появляются сообщения о необходимости проведения вирусологического скрининга как экономически обоснованного подхода к решению проблем, связанных с интраэпителиальными поражениями шейки матки [5, 81, 116, 117]. Экономические подсчеты показали, что затраты на вакцинацию 4-х валентной вакциной 12-летних девочек по г. Санкт-Петербургу окупается предотвращением целого ряда заболеваний ассоциированных вирусом ПВИ: аногенитальных кондилом в 2918 случаях, дисплазии шейки матки в 5095 случаях, инвазивным РШМ – в 893, раком вульвы – в 56, раком влагалища – в 18, раком анального канала – в 13, раком орофарингеальной области – в 7 случаях из расчета на 100 тыс. вакцинированных [110].

За счет бюджетных средств в Российской Федерации вакцинацией охвачены женская часть населения г. Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Челябинской и Ханты-Мансийской округов, Смоленской области, городов Новосибирск и Оренбург и реализовано около 30 подобных программ. Однако, в остальных регионах РФ вакцинопрофилактика против ПВИ проводится в добровольном порядке на платной основе [69, 75, 85, 90, 111].

Анонимное анкетирование и вирусная диагностика среди подростков в 9 пилотных районах Московской области выявил высокую инфицированность 50,5% вирусами высокого канцерогенного риска [90]. В этом же исследовании вакцинация Gardasil-4 показала высокую эффективность профилактики заражения и привела к снижению заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек-подростков с 14,2 на 100 тыс. девочек в 2009 г. до 8,03 на 100 тыс. девочек в 2012 г.

Согласно руководств ВОЗ [15, 21], в перспективе для Республики Таджикистан, как и для других развивающихся стран возможно включение вакцинации РШМ в календарный план прививок [21].

1.4. Вторичная профилактика рака шейки матки (скрининг)

Вакцинация против ПВИ не заменяет скрининга РШМ и системы скрининга продолжают укрепляться даже в странах, где эта вакцинация включена в национальный календарь иммунизации [63, 86, 115].

Во многих странах мира, таких как США, Канада, скандинавские и некоторые европейские страны традиционно применяется цитологический скрининг, который позволил снизить заболеваемость и смертность от РШМ на 50-80% [1, 2, 20, 24, 30, 120, 134].

Согласно данным ВОЗ для стран с различным уровнем доходов практикуется 3 варианта скрининга: вирусологический (ПЦР-диагностика), цитологический, визуальный [15, 21]. В свою очередь, выделяют два вида стратегии указанных скринингов «выявление – лечение» и «выявление – диагностика – лечение».

При первом варианте скрининг рассчитан на однократный визит с полным охватом всего населения, имеющих ограниченный доступ к медицинским услугам и гарантирует хотя бы один визит в течении всего репродуктивного возраста каждой женщины [4, 13, 32, 72, 133].

При необходимости в повторном визите и увеличения кратности скрининга нагрузки на скрининговые программы увеличиваются в разы и грозят неполным охватом уязвимого населения, проживающего в труднодоступных сельских и бедных местностях [50, 76, 104, 107]. Как правило, при первом варианте ВОЗ рекомендует повторять осмотры каждые 3-5 лет в возрасте 30-49 лет с целью чтобы женщина хотя бы один раз в течении ее жизненного цикла или репродуктивного возраста могла быть охваченной программой.

Кроме планового скрининга с полным охватом целевых групп существует еще и сопутствующий (конъюнктурный) скрининг, проводимый при обращении женщин по другим причинам, например, в период антенатального наблюдения, обращении по вопросам планирования семьи, скрининг среди больных ЗППП [22, 32, 87, 92, 100, 117].

Согласно документу «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года» в рамках научной платформы «Репродуктивное здоровье» одним из приоритетных направлений является разработка программ скрининга для выявления заболеваний шейки матки с учетом региональных особенностей [102, 110]. При этом основная роль отводится первичной медицине и находится в компетенции первичного звена акушерско-гинекологической службы [68, 110]. В Российской Федерации практикуется цитологический скрининг с охватом женщин в возрасте 25 лет с 3-х летним интервалом до 50-летнего возраста, а в старшей возрастной группе до 5 лет каждые 5 лет [67, 68].

Согласно данным литературы для женщин моложе 30-летнего возраста визуальный осмотр влагалища и шейки матки с цитологией позволяет своевременно обнаружить CIN [4, 24, 119, 123, 150]. У женщин старше 30 лет вирусологическая диагностика имеет большое значение, так как в этом возрасте должна насторожить на персистенцию вируса и быстрое развитие CIN [104, 114, 153]. ПЦР - диагностика ПВИ у больных с различной степенью поражения эпителия шейки матки зачастую показывает высокую зависимость не только от генотипа, но и величины вирусной нагрузки [4, 119, 151, 152].

По данным ряда других исследований, несмотря на дороговизну диагностики, комбинация вирусологического теста с тестом по Папаниколау имеет высокую диагностическую ценность от 96 до 100% [1, 4, 30, 68, 119, 154]. Некоторые авторы в своих исследованиях указывают на необходимость выявления патологического белка E6/E7 в качестве диагностики маркера развития опухоли, что для диагностики дисплазий матки имеет прикладное значение и не может быть рекомендована для проведения скрининговых исследований [18, 34, 82, 146].

В литературе встречаются отдельные сообщения, рекомендующие использовать кольпоскопию в качестве скрининга или кольпоскопию с флуоресцентной цервикоскопией с применением фотодитазина [51, 62, 95, 168].

Однако, по мнению других авторов и, согласно рекомендациям ВОЗ, кольпоскопия в качестве одиночного теста является низко информативной и не может быть рекомендована в качестве основного скринингового инструмента [21, 62]. Современные алгоритмы рекомендуют использование кольпоскопии после цитологического подтверждения интраэпителиального поражения шейки матки [95, 107]. Качество кольпоскопической диагностики повышается при применении динамической спектральной системы визуализации (DySIS) [62, 168].

Фоновые и предраковые заболевания ведут себя особым образом во время беременности [113]. При этом комбинация организационных подходов по соблюдению стандартов антенатального ухода со скринингом патологии шейки матки улучшает выявляемость женщин на предмет предраковых заболеваний во время беременности [20, 97, 156].

В Республике Казахстан идет широкое обсуждение действий по обязательной или добровольной вакцинации целевого населения против РШМ [10, 71, 93, 123]. Задача по раннему выявлению предраковых заболеваний шейки матки возложена на ПМСП и основана на цитологическом скрининге [123]. Стратегия «скрининг-лечение» еще не внедрена повсеместно, отсутствуют сообщения о применении визуального осмотра с раствором уксусной кислоты. В стране сохраняется тенденция роста заболеваемости РШМ с 18,7 в 80-х годах до 20,1 на 100 тыс. населения в 2015 г. (см. табл. 1) и продолжается работа по улучшению качества скрининга, основанного на цитологии с акцентом на население южной области и отдаленные регионы [71].

В Республике Беларусь вакцинация добровольная и осуществляется на платной основе [84, 127]. Скрининг РШМ в стране основан на цитологии, в последние годы проводится работа по улучшению качества цитологических исследований в нескольких районах Гомельской области [8]. В целевые группы охвачены женщины в возрасте 30-65 лет с кратностью повторных обследований 5 лет. Согласно белорусской официальной статистике только в результате проведения около 15 тыс. цитологических мазков была выявлена большая группа

тяжелых дисплазий шейки матки, 9 случаев рака *in situ*, 6 инвазивного рака [127]. В Гомельской области после первичного заражения в возрасте до 24 лет, РШМ с наибольшей частотой и вероятностью развивается в возрастной группе 35-39 лет, тогда как этот показатель по всей стране сдвинут на следующую возрастную группу 40-44 года [8]. В стране, начиная с г. Минска, налаживается жидкостная цитология, которая пока внедрена в 4-х поликлиниках города. Государственная поддержка скрининга онкологических заболеваний включает РШМ как одной из 4-х наиболее приоритетных раковых заболеваний страны. Несмотря на эти меры в стране отмечается неуклонный рост заболевания с 14,3 в 90-х годах прошлого столетия до 17,4 на 100 тыс. населения в 2015 году (см. табл. 1).

По данным Кыргызского национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан [99] больные с ранними стадиями РШМ составляют всего 18% среди больных с различными степенями поражения. Среди лиц европейской национальности заболеваемость и смертность от РШМ в 2 раза превышает показатель у коренных жителей (киргизки и узбечки), что связано с тем, что обрезание снижает риск заражения папилломавирусной инфекцией. Пока по доступной литературе не удалось собрать достаточный материал по охвату населения вакцинацией, скрининговыми мероприятиями и методами лечения предраковых заболеваний. Согласно статистике ВОЗ (см. табл. 1) отмечается постоянный рост заболеваемости с 13,1 в 1980 г. до 17,6 на 100 тыс. населения в 2015 г [15, 21].

Для Республики Таджикистан проведение скрининга, основанного на цитологии и/или ПВИ тестирование, требует от системы крупных вложений для организации диагностических структур, их оснащения и подготовки высококвалифицированных кадров в каждом районе, городе, области. Альтернативное их замещение слаженной логистической системой централизованной доставки диагностических образцов в централизованные областные и национальные центры увеличивает бремя операционных (текущих) расходов на их содержание.

В настоящее время цитологические исследования проводятся в условиях Республиканского онкологического научного центра (РОНЦ) и в областных онкологических учреждениях [35, 108]. Однако организация доставки цитологического материала из отдаленных и сельских местностей, где проживает около 80% населения всей республики, значительно затрудняет доступ целевого населения к цитологическим исследованиям и ставит под сомнение возможность скрининга [64].

Вирусологическая ПЦР диагностика ПВИ в стране налажена в условиях Национальной референс лаборатории, Национальной лаборатории общественного здравоохранения Министерства здравоохранения и социальной защиты населения (МЗСЗН) Республики Таджикистан, а также в ряде других государственных и частных лабораториях. В связи с дороговизной, исследования на генотипы в Республике Таджикистане проводятся в отдельных случаях с целью определения вирусной нагрузки и отслеживания результатов лечения после радикальной операции по поводу цервикальной неоплазии [108].

Согласно рекомендаций ВОЗ, для стран с ограниченными ресурсами на протяжении последних десятилетий активно используются методы визуального осмотра с 3% водным раствором Люголя или 3% раствором уксусной кислоты в качестве основного инструмента скрининговой стратегии [15, 21, 26, 87, 107].

Для качественного выполнения скрининга важны разработка и соблюдение клинических протоколов направления, лечения и ведение канцер-регистров [147, 148].

1.5. Тактика лечения предраковой патологии

Согласно рекомендациям ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами предлагается ограниченный спектр оперативных вмешательств: криотерапия, широкое петлевое иссечение зоны трансформации и холодная ножевая конизация [15, 21]. ВОЗ предлагает широкое использование криотерапии в случаях, когда площадь поражения находится в пределах 75% шейки матки и не распространяется в эндоцервикальный канал. Однако, эти данные основаны на

рандомизированных исследованиях и для более убедительных доказательств требуются дополнительные научные исследования [39, 169].

У женщин с дисплазией легкой степени (LSIL), принята консервативная терапия [43, 128, 130], которая дает высокий эффект, а при дисплазиях тяжелой степени (HSIL) следует отдавать предпочтение хирургическому методу [131, 155, 161, 166]. Публикации последних лет описывают преимущества комбинированного электрохирургического лечения с назначением иммуномодулирующих препаратов.

Согласно Европейским стандартам ведения женщин с CIN, в случае поражения легкой степени (кондиломы, LSIL) при удовлетворительных результатах кольпоскопии возможны два подхода: наблюдение и активное лечение [52, 129, 143, 155, 157]. Наблюдение – оптимальная тактика ведения молодых и/или планирующих беременность женщин. Им следует проводить цитологическое исследование мазка и кольпоскопию каждые 6 месяцев, пока не будут данные о нивелировании процесса. Сегодня на практике предлагают лечение после 18-24 месяцев в случае отсутствия регрессии [153, 157]. Активная тактика в данном случае показана при большом поражении шейки матки, длительной персистенции ПВИ, женщинами старше 30 лет, или тем, кто не имеют возможности проходить регулярные осмотры, и при неудовлетворительной кольпоскопической картине [25, 47].

Однако, согласно рекомендациям ВОЗ, хирургический метод лечения показан уже на данном этапе [15, 21]. Так в отдельных работах проведено исследование у женщин репродуктивного возраста с легкой степенью поражения шейки матки (LSIL), которые получили хирургическое лечение [57, 74]. В дополнение женщины получили медикаментозную монотерапию противовирусным препаратом «Изопринозин». У этих женщин были получены более высокие показатели элиминации вируса (96%) по сравнению с контрольной группой, не получивших медикаментозную терапию, где результаты были ниже и составили 72%. Схожие результаты были получены другими авторами [38, 118].

В работе Е.В. Бахидзе (2013) показано положительное воздействие препарата «Неовир» (оксодигидроакридинаацетат натрия), который применяется в виде инъекций в сроки 5-7 дней с вероятным повторным курсом лечения через 2 мес. [6].

В работе Кедровой А.Г. и др. (2016) изучены результаты назначения изопринозина в дозировке 50 мг/кг/сут в течении 28 дней в качестве противовирусного лечения [48].

Кроме вышперечисленного, ряд работ указывает на необходимость назначения местного лечения. Так, в работе Кононовой И.Н. (2016) предлагается местная терапия полиоксидонием (иммуномодулятор) на опыте лечения 60 больных с CIN I, который назначается перед проведением хирургического лечения и способствует элиминации вируса, укреплению местного иммунитета. Другие авторы указывают на необходимость назначения местных антибиотиков [55].

Отношение к CIN II остается спорным по сегодняшний день, так как гипердиагностика и гиперлечение, связанные с необоснованным применением хирургического вмешательства увеличивают риск невынашивания беременности в первом и втором триместрах [96, 118]. Результат некоторых публикаций касательно судьбы женщин, имеющих CIN II, показал, что хирургическая коррекция не должна рассматриваться как неотложная мера особенно у женщин моложе 30 лет. Взамен постоянный кольпоскопический контроль и анализ вирусной нагрузки может показать шанс приблизительно в 60% случаев спонтанного выздоровления [49, 56].

CIN III и рак *in situ*, являясь отдельной самостоятельной гистологической единицей, относятся к интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (HSIL), рассматриваются как истинная преинвазивная стадия РШМ и лечатся хирургическим путем: ножевая конизация шейки матки или конусовидная радиоволновая биопсия шейки матки с последующим отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала (оставшейся его части) и, по показаниям, полости матки с лечебно-диагностической целью [44, 46, 56].

При гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала проведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Выполнение экстирпации матки не улучшает результаты лечения.

Если в краях резекции шейки матки или в соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживаются HSIL, рекомендована повторная конизация при желании сохранить репродуктивную функцию. Женщинам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, и пациенткам постменопаузального периода может быть предложена гистерэктомия. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников.

В 2008 году была разработана и внедрена программа «АСТРА» – общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения препарата «Изопринозин» при лечении заболеваний, ассоциированных с ПВИ, в условиях обычной медицинской практики. В исследование был включен 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин). Комбинированное лечение CIN I оказалось эффективно у 90% пациенток, комбинированное лечение CIN II – в 82% случаев, при лечении субклинической формы ПВИ эффективность достигала 91% [102].

Согласно литературным источникам на сегодняшний день продолжают практиковаться следующие методы лечения предраковой патологии шейки матки: консервативное лечение (химическая коагуляция), диатермокоагуляция, криодеструкция (жидкий азот), лазерное лечение CO₂ в режиме сканирования, радиоволновое лечение, аргоноплазменная коагуляция, народная медицина [6, 26, 53, 54, 55, 112].

В ряде работ [49, 56, 87, 89] сообщается о высокой эффективности радиохирургического лечения дисплазий шейки матки. Авторы, ссылаясь на недостатки диатермокоагуляции, отмечают такие преимущества, как отсутствие кровотечения во время операции и отсутствие стеноза и деформации

цервикального канала в отдаленные сроки. Авторы в своих работах используют прибор «Сургитрон» с выходной мощностью 3,8 МГц.

Имеются также сообщения о применении фотодинамической терапии с использованием излучения низкоинтенсивного лазера в лечении CIN, преимуществами которого является неинвазивность, отсутствие деформации цервикального канала [44, 106].

Спектр оперативных методик при HSIL ограничен и сводится к выполнению конизации [46, 56]. Некоторые клиники придерживаются тактики выполнения широкого петлевого электрохирургического иссечения у женщин в возрасте до 40 лет, а старше этого возраста – конизация или ампутация шейки матки. Выполнение конизации при послеродовых рубцовых изменениях шейки матки имеет свои технические особенности [46].

В послеоперационном периоде важен периодический контроль и лечение. Беременным с дисплазией шейки матки показано родоразрешение путем кесарева сечения.

В своем обращении к странам Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения ООН доктор Тедрос Адханом Гебрейесус, сформулировал целевые ориентиры для ликвидации РШМ на планете: во-первых, каждая страна должна внедрить и повсеместно распространить вакцинацию против ПВИ, обеспечив высокие показатели охвата девочек в возрасте до 15 лет; во-вторых, каждая страна должна внедрить и повсеместно распространить скрининг на ПВИ для женщин в возрасте 30–49 лет и обеспечить их надлежащим лечением и последующим наблюдением; в-третьих, каждая страна должна расширить доступ к диагностике и лечению рака шейки матки и обеспечить нуждающихся паллиативной помощью [21].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует вывод, что в Республике Таджикистан, как и в других странах, отмечена четкая тенденция роста заболеваемости РШМ. В стране до сих пор не был проведен организованный популяционный скрининг среди женского населения. В связи с этим, перед системой здравоохранения страны остро стоит вопрос о выборе

оптимального метода скрининга и скрининговой стратегии для своевременного выявления предраковой патологии и РШМ. Последующие превентивные меры: оздоровление, лечение и обеспечение равного доступа всех слоев женского населения к современным услугам здравоохранения, связанным с организацией помощи женщинам с предраковой патологией и РШМ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ТГМУ на базе ГУ “Республиканский онкологический научный центр” Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (РОНЦ МЗ и СЗН РТ) в рамках реализации целей и задач “Стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 года”.

Концепция работы основана на комплексном подходе по изучению эпидемиологической ситуации распространённости рака шейки матки в различных регионах республики за период 2010-2020 гг., организации, проведении и оценке результатов организованного скрининга РШМ в двух пилотных районах Республики Таджикистан. Следует отметить, что организованный скрининг РШМ в республике проведен впервые.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



2

Рисунок 1. - Концепция исследования

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.:

- 1) формы №7 «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями»;
- 2) формы № 35 «Отчет о контингентах больных злокачественными новообразованиями», содержащих информацию о распределении случаев злокачественных опухолей по регионам, локализациям, полу, возрасту, а также состоящих на учете и умерших от злокачественных опухолей;
- 3) контрольных карт диспансерного наблюдения больного злокачественными новообразованиями (форма №030 -бу);
- 4) извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма №090/у);
- 5) выписки из медицинской карты стационарного больного (форма №027-1/у);
- 6) протоколов на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования (стадия III- IV) (форма №027-2/у);
- 7) сборников ежегодных отчетов Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан;
- 8) статистических демографических ежегодников Республики Таджикистан;
- 9) базы данных Республиканского центра медицинской статистики и информации МЗСЗН РТ за 2010-2020 гг.

Методология проведения настоящего исследования состояло из 3-х взаимосвязанных компонентов: организованный визуальный скрининг, углубленная диагностика и лечение (рисунок 2). Выполнение самих скрининговых мероприятий было возложено на учреждения ПМСП двух пилотных районов.



Рисунок 2. - Компоненты научного исследования

Подозрительные случаи на предраковые заболевания и РШМ были направлены для углубленной диагностики в районные центры репродуктивного здоровья.

После гистологического подтверждения пациенты с предраковой патологией были взяты на учет для дальнейшего лечения и наблюдения, а с РШМ были направлены на госпитализацию в онкологические учреждения.

Система направлений первично выявленных больных с предраковой патологией и РШМ с первичного звена на специализированный уровень играли ключевую роль для налаживания системы контроля качества проведения визуального теста в процессе постоянного наращивания опыта семейных медицинских сестер и врачей.

2.1 Клинический материал

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 (рисунок 24). 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 по возрастной заболеваемости женщин РШМ в Республике Таджикистан, где рост заболеваемости наблюдается в возрастных группах – 35-44 год; 45-54 год; 55-64 года. Кроме того, учитывали рекомендации ВОЗ [52] – в странах с ограниченными ресурсами проведение скрининга хотя бы 1 раз в возрасте 30-49 лет, позволяет снизить заболеваемость и смертность от РШМ.

Оценка эффективности визуального скрининга в пилотных районах проводился ретроспективно на основании изучения медицинской документации и административных отчетных данных учреждений ПМСП пилотных районов. Пост-скрининговая диагностика, оздоровление, диспансеризация, изучение ближайших и отдаленных результатов лечения предраковой патологии, статистический анализ, дизайн и другие научно-исследовательские аспекты работы были выполнены проспективно.

Критериями включения в исследования послужили: 1) возраст женщин 30-49 лет; 2) письменное информированное согласие женщины на проведение скрининга.

Как приведено в таблице 2, население отобранных двух крупно населенных пилотных районов составляет 608700 человек, т.е. 6,74% от населения всей республики.

Таблица 2. - Численность женщин в возрасте 30-49 лет в исследуемых группах

Группа	Район	Численность населения (показатель по стране – 9,028,900)	Число жен. репрод. возраста	Число женщин в возрасте 30-49 лет
Основная	Кушониён	237 700	62,192 (26,2%)	28,700 (46,1%)
	Б. Гафуров	371 000	100,139 (27,0%)	43,874 (43,8%)
	Всего	608 700	162331(26,7%)	72574 (44,7%)
Контрольная	Пенджикент	293 500	79,560 (27,1%)	35,802 (45%)

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 контрольной группе целевые группы составили 35 802 женщин.

Таким образом, основную группу составили женщины в возрасте 30-49 лет двух пилотных районов: район Кушониён Хатлонской области и район Б. Гафуров Согдийской области. В качестве контрольной группы использованы данные по заболеваемости РШМ в г. Пенджикенте Согдийской области, где организованный скрининг не проводился.

2.1.1. Анкетирование, электронная база данных

До проведения исследования осуществлена перепись женщин целевой группы пилотных районов и создана электронная база данных. Информация включала помимо паспортных данных, гинекологический, репродуктивный и общесоматический анамнезы, данные о контрацепции.

Результаты проведенного скрининга были внесены в следующие журналы:

- 1) журнал фиксации результатов скрининга (имелись графы, отражающие первичный или повторный визит, визуальное описание теста, рекомендации по результатам скрининга);
- 2) журнал регистрации результатов кольпоскопии (имелись графы, отражающие результаты скрининга, заключение, рекомендации);
- 3) журнал для акушер-гинекологов, проводящих кольпоскопию с цитологией и биопсией с направлением в цито-морфологические лаборатории;
- 4) журнал диспансеризации для регистрации выявленной патологии согласно классификации МКБ-10 на уровне сельских центров здоровья, динамического наблюдения и оздоровления;
- 5) журнал для цитоморфологов для регистрации результатов цитологии по системе Bethesda

В соответствии с целью и задачами работы, была разработана анкета больного с впервые выявленными CIN или РШМ, включающая 38 пунктов для последующего анализа. Анкетные данные введены в единую базу данных для статистического анализа.

2.1.2. Визуальный скрининг

Вначале данного исследования перед системой здравоохранения страны стояла задача выбора оптимального метода скрининга. Выбор должен быть решен в пользу одного из 3-х наиболее общепринятых и одобренных ВОЗ методов скрининга, а именно визуального, молекулярного (ПЦР-тестирование) или цитологического. Для отбора оптимального метода скрининга в странах с ограниченными ресурсами должны были учтены такие важные факторы, как высокая эффективность, доступность и низкая стоимость. В связи с этим, был проведен сравнительный экономический анализ с учетом доступности экономических ресурсов. Результаты экономического анализа с выбором в пользу визуального метода скрининга приведены в главе 3.2.2.

Основными целями пилотного исследования явились [34]:

(а) внедрить экономически эффективные услуги скрининга и лечения заболеваний шейки матки в пилотных районах;

(б) расширить доступ и приблизить услуги по профилактике, диагностике и лечению РШМ женского населения;

(в) повысить информирование и навыки женщин репродуктивного возраста в вопросах скрининга, профилактики и своевременного лечения РШМ;

(г) создать реферальную и регистрационную системы профилактики заболеваний шейки матки.

В рамках проводимого визуального скрининга сохранялась конфиденциальность информации о пациентах, а перед проведением обследования были получены добровольные письменные согласия женщин.

Порядок проведения остальных пост-скрининговых лечебно-диагностических мер зависели от организации здравоохранения и доступности ресурсов.

Выявленная в результате скрининга сопутствующая патология женских половых органов (ЗППП, воспалительные заболевания и пр.) подлежали лечению до полного выздоровления.

Исследование шейки матки по методике VIA или VILI были проведены обученными работниками учреждений первичного звена здравоохранения, которые тщательно вели необходимую документацию, отслеживали положительные результаты в динамике и в случае необходимости направляли женщин на более высокий или специализированный уровень.

Методика визуального скрининга позволяет выявить ранние клеточные изменения шейки матки. Проведение этой методики 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). Наличие источника света являлось обязательным для получения качественных результатов.

Вначале проводился общий осмотр шейки матки в зеркалах. После нанесения на шейку матки и свода влагалища 3% раствора Люголя в норме ткани приобретают темную окраску. Патологический участок, подозрительный на CIN с четкими границами оставался не окрашенным.

Для устранения субъективности интерпретации анализов проводился регулярный мониторинг и контроль за деятельностью обученных сотрудников учреждений двух пилотных районов. Система обратной связи между учреждением первичного звена здравоохранения, выдавшем направление, и специализированным учреждением также способствовала наращиванию потенциала персонала.

За период исследования всего было проведено 68391 тестов у 72574 женщин.

2.2. Пост-скрининговая диагностика

Целью пост-скрининговой диагностики явилось установление характера патологического процесса шейки матки у женщин с положительным и/или сомнительным результатов визуального теста. Углубленная пост-скрининговая диагностика осуществлялась в учреждениях вторичного звена – центрах репродуктивного здоровья районного уровня.

Пост-скрининговая диагностика включает: кольпоскопию, цитологическое исследование мазков, биопсию шейки матки и цервикального канала с морфологическим исследованием.

2.2.1. Расширенная кольпоскопия

Кольпоскопия выполнялась с использованием диагностической системы КС-02 и КН-2200-В. После укладки обследуемой на гинекологическом кресле, врачом проводится осмотр влагалища и шейки матки при помощи зеркала. При этом слизистая влагалища и шейки матки обрабатываются 3% раствором уксусной кислоты. Если через 1 минуту после окрашивания сохраняется бледный участок с четкими границами тест считается положительным, что свидетельствует о большей вероятности наличия предраковых или раковых изменениях шейки матки. Далее слизистая обрабатывается 3% раствором Люголя. Спустя несколько минут врач с помощью кольпоскопа с увеличением до 40 раз более детально оценивает состояние исследуемого участка шейки матки.

Неизмененный плоский эпителий, выстилающий шейку матки, при кольпоскопии имеет серый гомогенный цвет, а цилиндрический эпителий – красный цвет. Зону трансформации можно узнать по протокам желез, не покрытым плоским метапластическим эпителием, а также по более бледному цвету по сравнению с таковым неизмененного эпителия (рисунок 3).



Рисунок 3. Аномальная кольпоскопическая картина: слева – тест с уксусной кислотой (VIA), в середине – тест с раствором Люголя (VILI), справа – схематическое изображение пораженного участка шейки матки.

Нормальные сосуды при кольпоскопии имеют разветвленный вид. Необходимо отметить, что при обработке слизистой шейки матки раствором Люголя нормальные кровеносные сосуды суживались, непораженный интактный эпителий – в коричневый цвет.

В случаях выявления патологических очагов, или же серо-негативных участков выполнялась пункционная биопсия из участка трансформации для цитологической верификации диагноза.

Всего на расширенную кольпоскопию были направлены 2958 пациентов, которые составили 4,3% от общего числа женщин, прошедших визуальный тест.

2.2.2. Цитологическое исследование

Цитологическое исследование для диагностики РШМ, предраковых и фоновых состояний - заключается в микроскопическом исследовании эксфолиативного соскоба эпителиальных клеток, взятых с поверхности шейки матки и нижней трети цервикального канала, включая зону трансформации.

Цитологическое исследование выполнялось женщинам с сомнительным и положительным результатами визуального скрининга при подозрении на дисплазию слизистой шейки матки после кольпоскопии.

Для подготовки женщин к исследованию соблюдали следующие условия: середина менструального цикла, не ранее 5-го дня от начала менструации и не позднее 5-ти дней до начала следующей; воздержание от полового контакта в течении суток, а также местной аппликации влагалищных средств: медикаментов, мазей, спринцевания; при воспалительных процессах: кольпитах и цервиците.

Для получения материала использовали различные шпатели, в основном – модифицированные типы шпателя Эйра или щётки типа Cervex-Brush, Papette. С диагностической целью материал получали отдельно шпателями из экзоцервикса, щетками типа Cytobrush из зоны трансформации и эндоцервикса.

После забора материала, мазок распределялся тонким слоем, чтобы вся его часть оказалась на стекле, также соблюдали влажную фиксацию материала сразу после его получения.

В последующем при направлении материала в соответствующую лабораторию были указаны все данные о пациентке, а также информация о результатах гинекологического осмотра и о менструальном цикле (день цикла, беременность), результат визуального теста, предполагаемый диагноз, дата получения материала, тип мазка (из экто-, эндоцервикса).

После фиксации материала окраска образца проводилась по методу Папаниколау, являющимся наилучшим стандартизованным методом пробоподготовки для гинекологических мазков. Использование данной методики позволило более точно оценивать степень созревания цитоплазмы, характер и структуру ядра клеток, а также клеточную мембрану и структуру хроматина.

Результаты окрашивания при отсутствии патологии выглядели следующим образом: ядра голубые, цитоплазма зрелых поверхностных и зрелых промежуточных клеток плоского эпителия – розовая, цитоплазма промежуточных и базальных клеток – от голубого к зеленому; отмечается выраженная полихромность окраски, что позволяет дифференцировать типы эпителия, выявлять морфофункциональное состояние клеток с ороговением, выход в апоптоз, признаки паракератоза и др.

Частыми причинами ложно-положительных и ложно-отрицательных ответов являются неправильный забор материала, загрязнение образца.

Для достижения максимальной чувствительности цитологического исследования важным элементом является налаживание внутренней и внешней системы оценки качества.

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 [11].

Нами цитологические исследования были выполнены в 1450 случаях из 2958 (49%), направленных на кольпоскопию и 2,1% от общего числа женщин, прошедших визуальный тест. Цитологические исследования мазков проводились в лабораториях РОНЦ МЗСЗН РТ, областных онкологических центров Согдийской и Хатлонской областей.

2.2.3. Биопсия и выскабливание цервикального канала

Биопсия шейки матки проводилась после кольпо-цитологического исследования. Главной целью выполнения биопсии было выявление на ранних стадиях предраковых патологий и РШМ. Анализ на биопсию назначали на 5-6 день менструального цикла для полной регенерации поврежденного участка шейки матки. Процедуру выполняли амбулаторно с применением местной анестезии одним из принятых ВОЗ методов: петлевая электроэксцизия шейки матки, конизация.

Биопсия с прижизненным забором тканей преследовала цель точной верификации характера и типа патологических изменений, глубины поражения, так как заболевания различной природы (злокачественного или доброкачественного характера, специфические воспаления) на начальных этапах своего развития могут визуально выглядеть одинаково.

После забора биоптата из патологически изменённой части шейки матки проводили фиксацию в 10%-ном растворе нейтрального формалина, с последующей гистологической их проводки, высушивания, парафинизации и микромирования. В последующем срезы монтировались на предметное стекло

для окраски красителями - гематоксилином и эозином с последующим синтетическим бальзамированием и фиксированием покровным стеклом.

Описания микропрепаратов проводились сотрудниками отделения патоморфологии опухолей и ткани человека РОНЦ МЗ и СЗН РТ с использованием современных микроскопов, на основании которых был сформулирован окончательный клинический диагноз. Результаты биопсии шейки матки интерпретировались согласно принятым классификационным схемам, приведенные в главе 1.

Одним из существенных факторов, влияющих на результаты интерпретации микропрепаратов, являются неправильный выбор участка для взятия биоптата, допущение технических погрешностей в приготовлении препарата и квалификация специалиста. Эти факторы в наших исследованиях не имели места ни в одном случае.

Из 2958 кольпоскопических исследований биопсия была выполнена 329 женщинам, что составляет 11,1% случаев.

2.3. Способы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Выбор метода лечения зависел от местных условий учреждений, опыта персонала, оснащенности клиники, локализации, распространенности и тяжести CIN. Методы должны были отвечать таким требованиям как доступность для всех слоев населения, не требующих больших экономических затрат, быть высокоэффективными и предсказуемыми.

Лечебные мероприятия были направлены на разрушение пораженных участков, либо на их полное удаление. Для этого использовали оборудование, которое путем местного воздействия при помощи высоких температур вызывала разрушение (деструкцию) пораженных тканей. В этом контексте хорошо зарекомендовало себя оборудование для петлевой электроэксцизии или ножевой конизации.

2.3.1. Процедура петлевой электроэксцизии/конизации шейки матки

В работе был использован высокочастотный электрохирургический аппарат «ФОТЕК Е81М» производства РФ (рисунок 4). Метод заключается в

удалении пораженного участка, включая всю зону трансформации при помощи петли для электроэксцизии. Основным преимуществом метода явилось в одновременном заборе материала для последующего гистологического исследования. Гистологическое исследование удаленного сегмента матки дает полное представление о глубине и распространенности CIN.

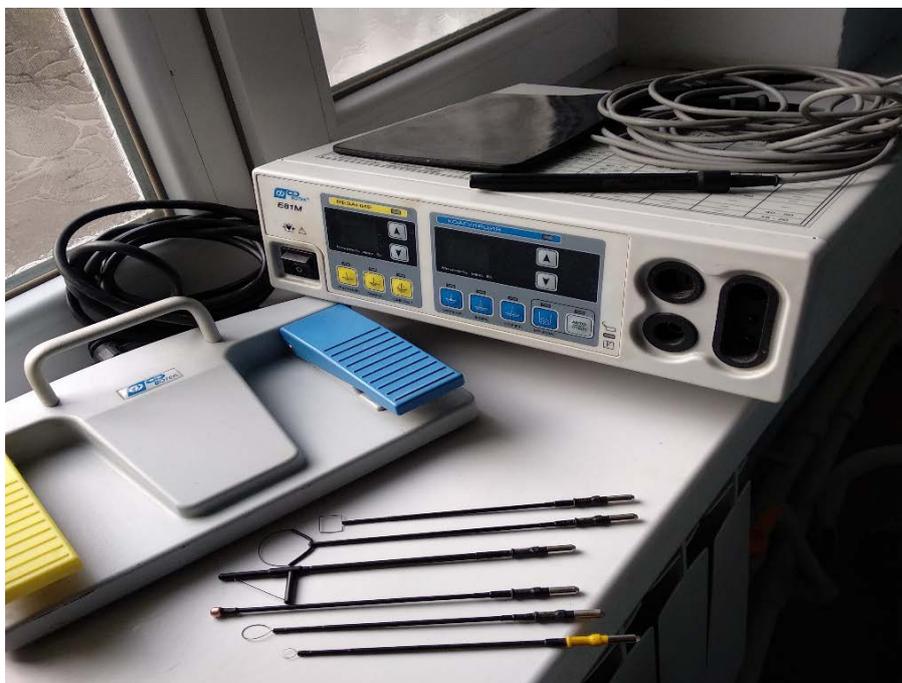


Рисунок 4. - Высокочастотный электрохирургический аппарат «ФОТЕК E81M» (производство Российской Федерации)

Показаниями для выполнения LEEP явились положительный визуальный тест (VIA/VILI), гистологически подтвержденный результат CIN и отсутствие подозрения на РШМ. Лечебная тактика выполнения петлевой электрохирургической эксцизии при любой степени выраженности CIN обусловлена местными особенностями ограниченности ресурсов в рамках рекомендаций ВОЗ [52].

Непременными условиями для проведения процедуры, кроме наличия соответствующего оборудования, также были наличие обученного персонала, условий в учреждениях, предусматривающих оказание неотложной помощи в случаях осложнений, в связи с чем метод имеет ограничения для его выполнения на уровне не ниже районного или городского центра здоровья.

Процедура выполнялась с использованием ВЧЭХ аппарата ФОТЕК Е81М под местной анестезией опытными специалистами. После иссечения сегмента шейки матки выполнялась тщательная коагуляция при помощи шарикового электрода коагулятора. В послеоперационном периоде пациентки находились в учреждении в течении нескольких часов для наблюдения и исключения возможных осложнений.

Метод был использован у 136 пациенток из 164, у которых был диагностирован CIN, что составляет 82,9%.

В клинической практике применяют 3 вида конизации шейки матки: ножевая, петлевая и лазерная. В свете последних рекомендаций ВОЗ и неоспоримых преимуществ электрохирургического метода в данной работе был использован исключительно метод петлевой электрохирургической конизации.

Метод заключается в применении специальных наконечников разных размеров, которые вставляются в цервикальный канал и путем вращения вырезается центральная преимущественно цервикальная часть, включая эндоцервикс и экзоцервикс. Размер иссекаемого конуса зависел от локализации, глубины и площади поражения CIN.

Для выполнения операции требовались такие же условия, как и для петлевой электроэксцизии шейки матки (см. раздел 2.3.1.). Послеоперационный период наблюдения, возможные осложнения, течение заживления, получение гистологических результатов, рекомендации женщине и дальнейшая тактика аналогичны.

Метод лечения чаще использовался у больных с тяжелыми степенями CIN и был выполнен в 21 случаях, что составил 12,8% из 164 случаев CIN.

2.3.2. Гистерэктомия

Согласно рекомендациям ВОЗ, предраковые изменения шейки матки не могут служить показаниями для экстирпации матки. В случае подозрения на РШМ пациент должен быть направлен в онкологическое учреждение для полноценного обследования согласно утвержденным протоколам диагностики и лечения РШМ. Решение должно быть предпринято специалистом-онкологом

после получения гистологического ответа с целью подтверждения или исключения подозрения.

В наших наблюдениях гистерэктомия была выполнена в 7 случаях при CIN тяжелой степени у женщин с сопутствующей патологией тела матки.

2.4. Статистическая обработка материала

Основные цифровые индикаторы (всего 38), отраженные в вышеперечисленных документах, легли в основу единой анкеты базы данных. Эти данные после подтверждения на наличие предраковых и раковых заболеваний шейки матки были введены в единую базу данных согласно требованиям Национального комитета этики при Президенте Республики Таджикистан и подверглись статистической обработке.

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ОРГАНИЗОВАННОГО ВИЗУАЛЬНОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

3.1. Заболеваемость раком шейки матки в Республике Таджикистан за период с 2010 по 2020 гг.

В структуре заболеваемости РШМ за последние 10 лет переместился с 4 на 5 место, о чем свидетельствуют данные GLOBOCAN [147]. Как показано на рисунке 5, одновременно с ростом заболеваемости по всем основным локализациям показатель РШМ уменьшился с 6,3 на 100 тыс. населения в 2008 году до 5,7‰ в 2018 году. Этот факт, по-видимому, связан с некачественным сбором информации.

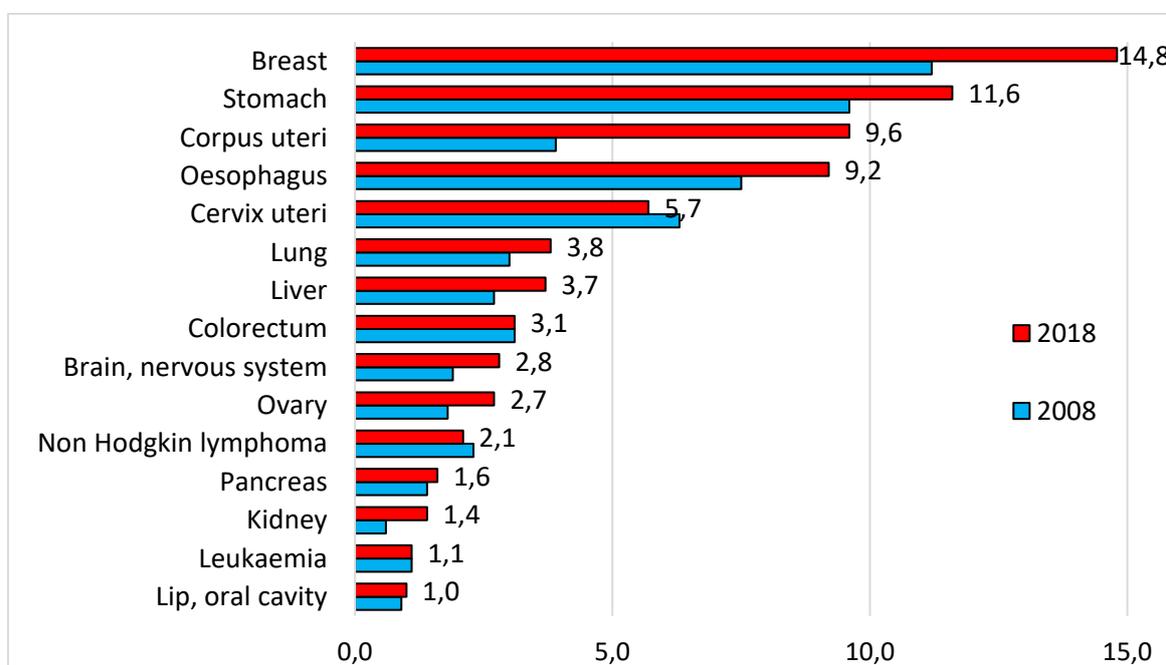


Рисунок 5. – Ожидаемый возрастной стандартизованный показатель частоты рака шейки матки в 2008-2018 гг., Таджикистан, женское население, все возрасты, на 100 тыс. Data source: GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/> ©International Agency for Research on Cancer 2018

Для анализа динамики онкозаболеваемости женского населения в Республике Таджикистан за последние 10 лет, нами были использованы данные статистических отчетов о заболеваниях злокачественными новообразованиями №7 и №35 за 2010-2020 гг. Республиканского центра медицинской статистики и

информации МЗСЗН РТ. Были изучены абсолютные значения впервые выявленных случаев ЗНО за 2010-2020 гг., в том числе и РШМ.

Высокие показатели РШМ вызывает беспокойство, так как данная локализация является наружной и легкодоступной для обследования, в особенности при наличии программ организованного скрининга, в отличие от рака желудка, толстого кишечника, рака трахеи, бронхов и легкого и гемобластозов (рисунок 6).

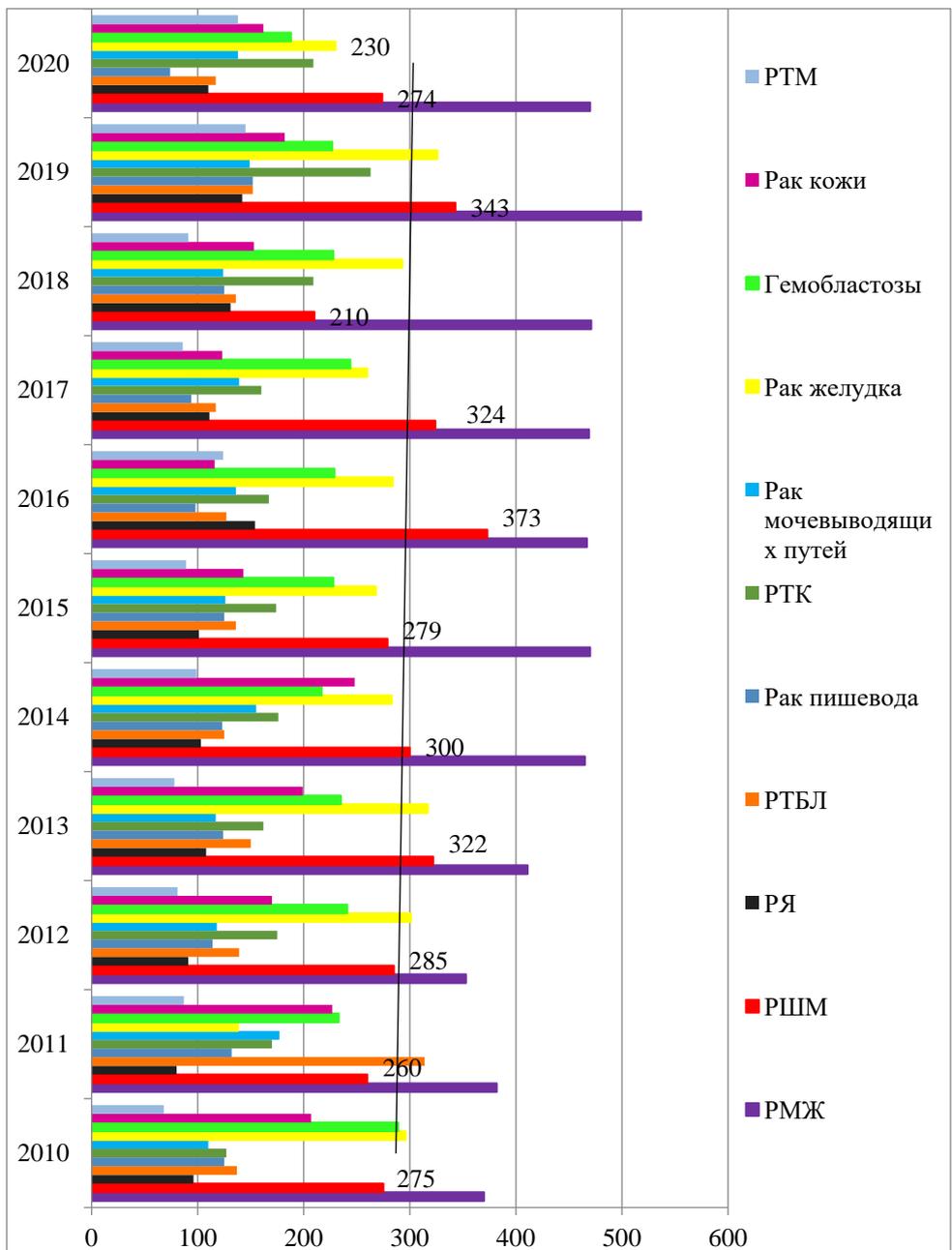


Рисунок 6. - Структура общей онкологической заболеваемости по ведущим локализациям за 2010-2020 гг. среди мужского и женского населения (абс.ч.)

Изучение структуры заболеваемости ЗНО в РТ среди женского населения в 2010 году показало, что заболеваемость РШМ занимала 4-ое место с удельным весом 13%, уступая раку молочной железы (18%), раку желудка (14%) и гемобластозам (14%) (рисунок 7).

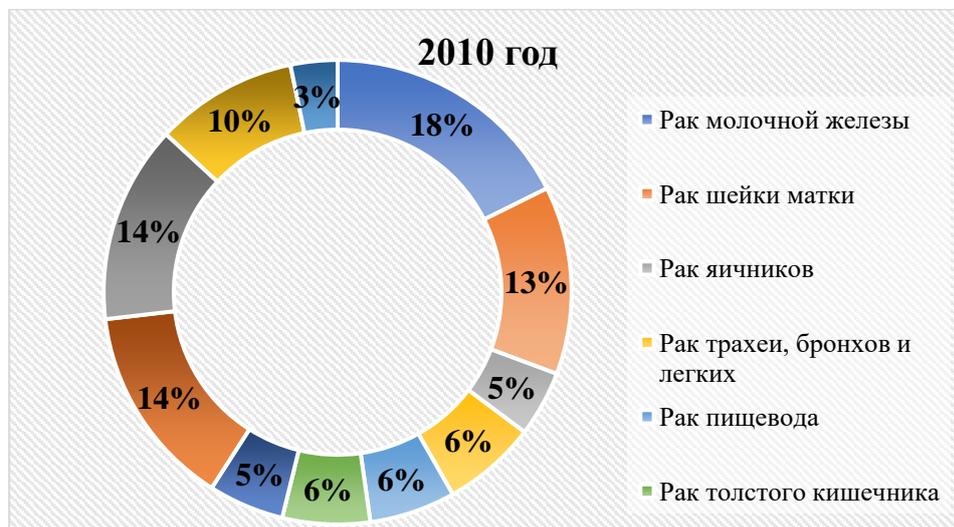


Рисунок 7. - Структура онкологической заболеваемости женского населения Республики Таджикистан за 2010 год (%)

Проведенный сравнительный анализ данного показателя в 2020 году установил, что за последние 10 лет имеет место рост заболеваемости РШМ (рисунок 8).

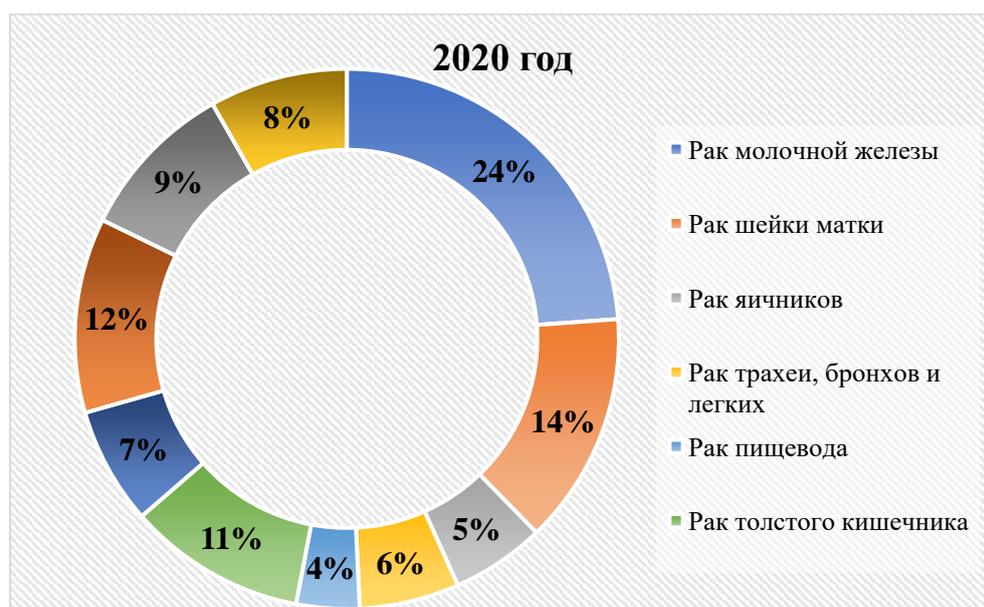


Рисунок 8. - Структура онкологической заболеваемости женского населения в Республике Таджикистан за 2020 год (%)

За указанный период РШМ занял второе место не только в структуре онкологических заболеваний женского населения, но и среди всего контингента больных со ЗНО.

Заболеваемость РШМ за исследуемый период 2010-2020 гг. 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 (3,3-7,9 на 100 тыс. жен. нас.). За указанный период показатели заболеваемости РШМ по республике колебались в пределах 4,7-8,7 на 100 тысяч женского населения (рисунок 9).

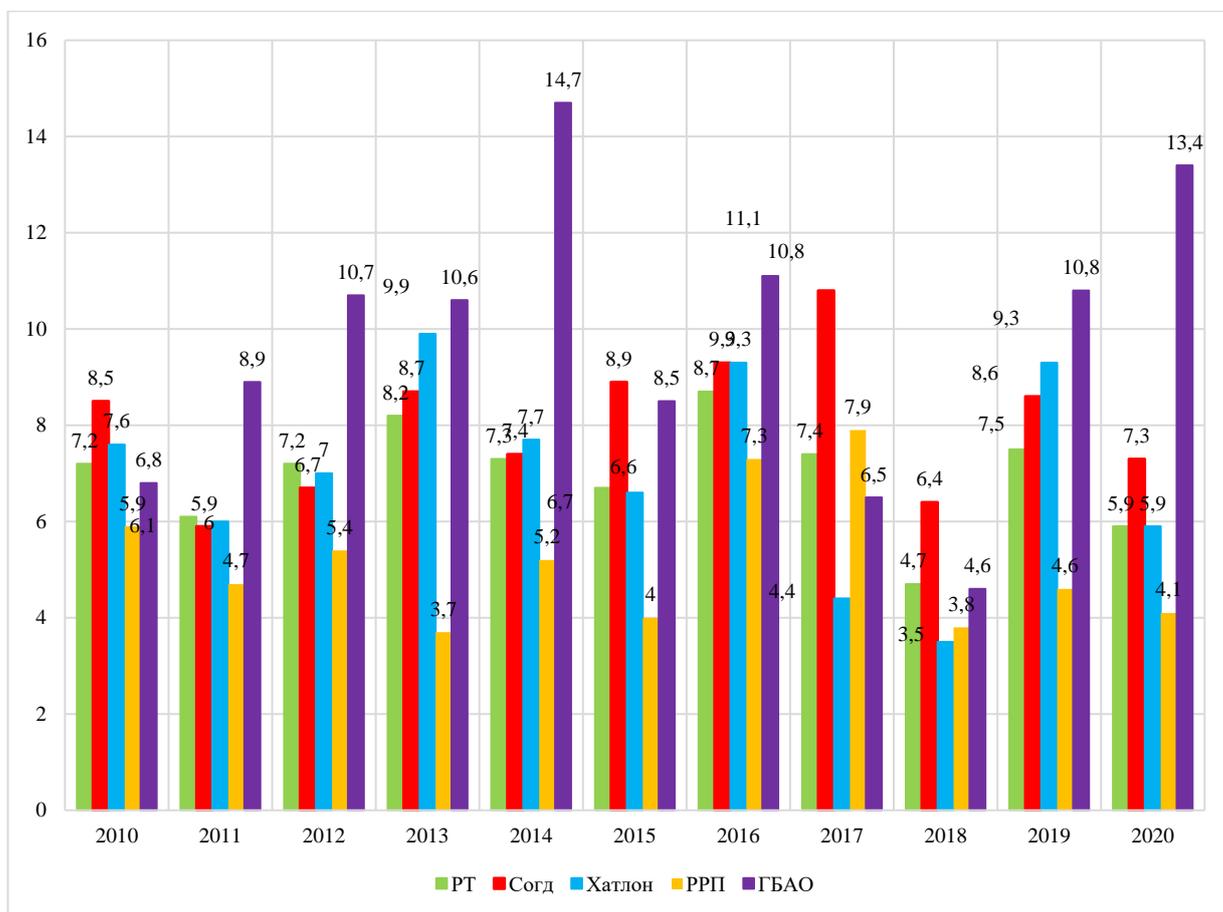


Рисунок 9. - Динамика показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан и в ее областях на 100 тыс. женского населения за 2010-2020 гг.

Так, в 2020 году в структуре онкологической заболеваемости женского населения Согдийской области удельный вес РШМ составил 15%, а в Хатлонской области – 17%, занимая второе место после РМЖ (рисунок 10).

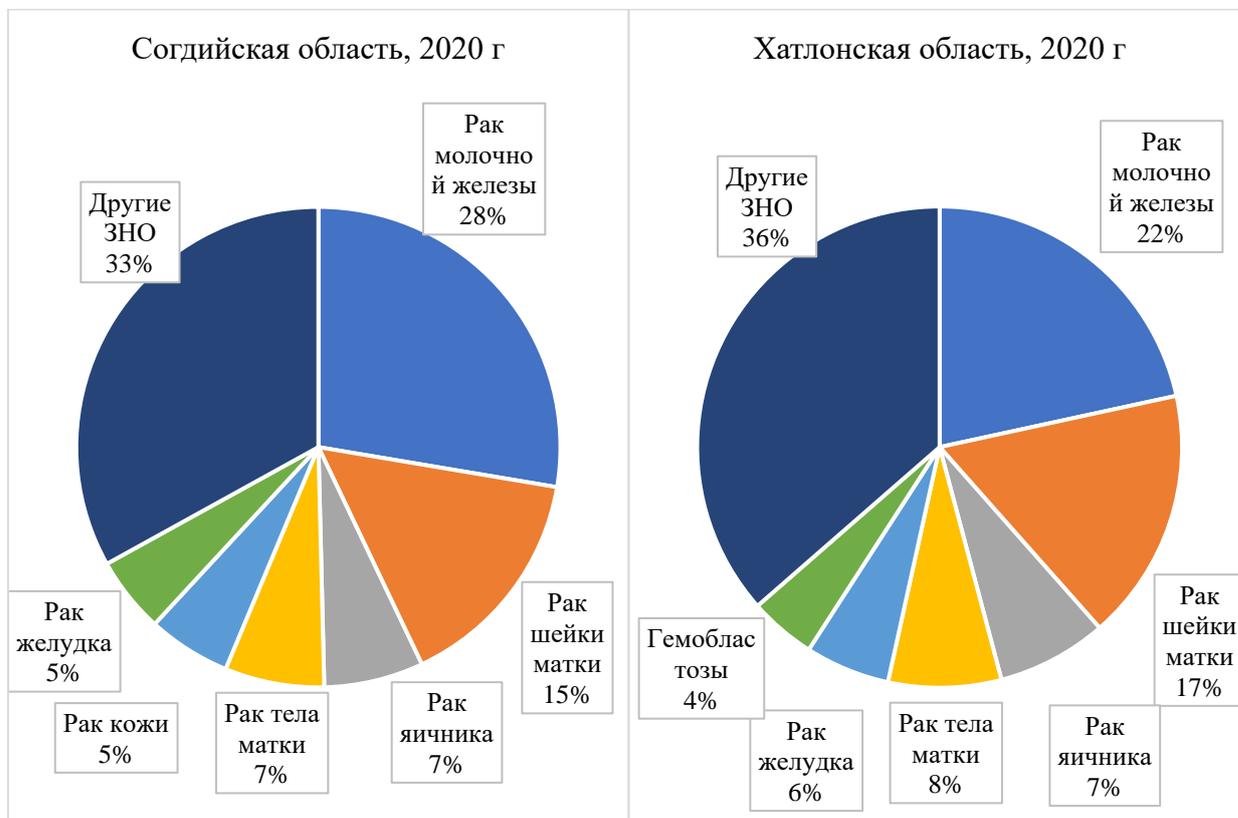


Рисунок 10. - Структура онкологической заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями в Согдийской и Хатлонской областях за 2020 год (%)

Представленная диаграмма свидетельствует о том, что за анализируемый период времени в уровне заболеваемости женщин РШМ имеют место периоды его увеличения и спада. 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.)

При этом данная патология наиболее часто отмечалась среди женщин, проживающих в ГБАО (таблица 3), и за тот же период времени этот показатель значительно увеличился с 6,8 до 13,4 случаев на 100 тысяч населения ($p < 0,001$).

Таблица 3. - Динамика показателей заболеваемости раком шейки матки на 100 тыс. женского населения за 2010-2020 гг. по регионам

Год	РТ	Согд	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)

Вместе с тем, в 2018 и 2020 годах отмечалось снижение заболеваемости РШМ по масштабу республики до 4,7 и 5,9 случаев на 100 тысяч населения. Это, вероятнее всего было, 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 по возрастной 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. В то же время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости среди молодых женщин (таблица 4).

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).

Таблица 4. - Динамика впервые выявленных случаев рака шейки матки по возрастным группам за период 2010-2020 гг. (абс, %)

Год/ абс. число	Возраст женщин (в годах)						
	15-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
2010	0	5	21	75	98	55	21
(n=275)	0,0	1,8	7,6	27,3	35,6	20,0	7,6
2011	0	0	6	68	77	63	13
(n=227)	0,0	0,0	2,6	30,0	33,9	27,8	5,7
2012	2	4	12	77	99	68	23
(n=285)	0,7	1,4	4,2	27,0	34,7	23,9	8,1
2013	1	2	26	85	110	73	29
(n=326)	0,3	0,6	8,0	26,1	33,7	22,4	8,9
2014	0	1	20	58	118	78	25
(n=300)	0,0	0,3	6,7	19,3	39,3	26,0	8,3
2015	5	3	12	66	97	71	25
(n=279)	1,8	1,1	4,3	23,7	34,8	25,4	9,0
2016	1	1	20	83	131	105	32
(n=373)	0,3	0,3	5,4	22,3	35,1	28,2	8,6
2017	2	7	18	44	122	87	44
(n=324)	0,6	2,2	5,6	13,6	37,7	26,9	13,6
2018	2	3	9	33	84	55	25
(n=211)	0,9	1,4	4,3	15,6	39,8	26,1	11,8
2019	0	5	18	53	139	86	40
(n=341)	0,0	1,5	5,3	15,5	40,8	25,2	11,7
2020	0	1	11	47	94	80	41
(n=274)	0,0	0,4	4,0	17,2	34,3	29,2	15,0
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в возрастных группах по годам (по критерию χ^2)

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 ($p < 0,001$) (таблица 5).

Если в Хатлонской области пик заболеваемости РШМ приходится на возрастную группу 45-54 года, то в Согдийской области пик заболеваемости РШМ наблюдается в возрастной группе - 55-64 года (таблица 5).

Таблица 5. - Распределение больных раком шейки матки по степени распространенности опухолевого процесса за 2010-2020 гг., %

Год	Стадия РШМ в %			Запущенные III-IV ст.
	I-II	III	IV	
2010	74	19	7	26
2011	78	17	5	22
2012	77	13	10	23
2013	75	10	15	25
2014	80	10	10	20
2015	74	12	14	26
2016	74	11	15	26
2017	83	12	5	17
2018	65	19	16	35
2019	78	7	15	22
2020	82	13	5	18
P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в стадиях РШМ по годам (по критерию χ^2)

Однако независимо от того, что 65-83% случаев РШМ выявляются на ранних стадиях, количество умерших женщин в год имеет тенденцию к росту. Так, если в 2010 году умерло 59%, то в 2020 году – 63% впервые выявленных случаев (рисунок 11,12).

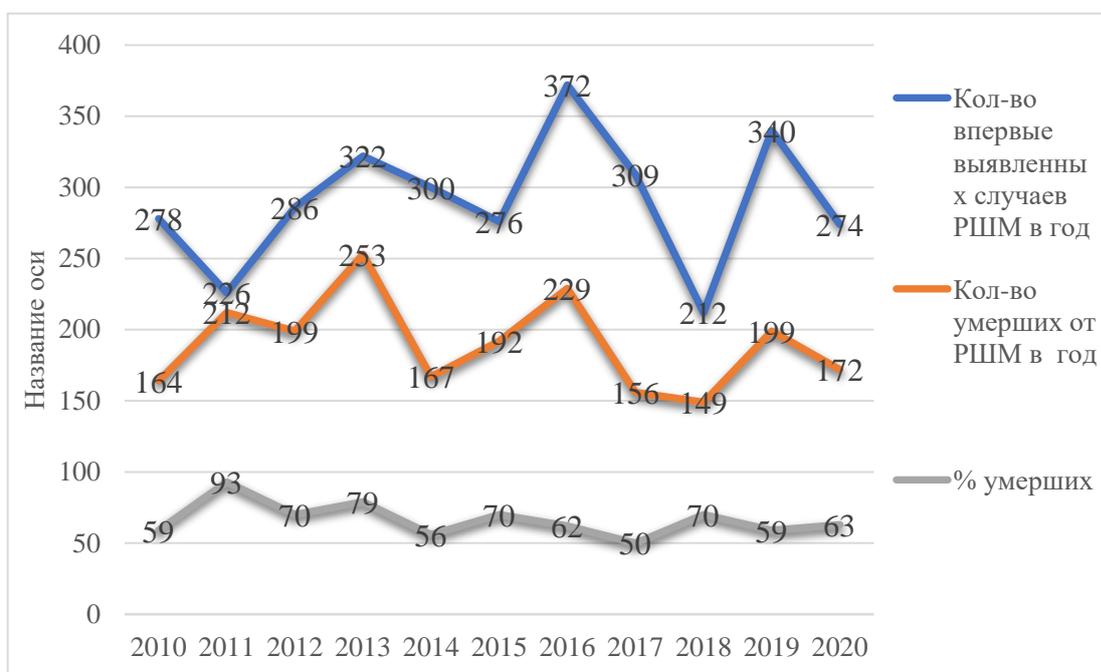


Рисунок 11. - Динамические показатели соотношения количества впервые выявленных случаев рака шейки матки к количеству умерших от рака шейки матки в год в Республике Таджикистан за 2010-2020 гг.

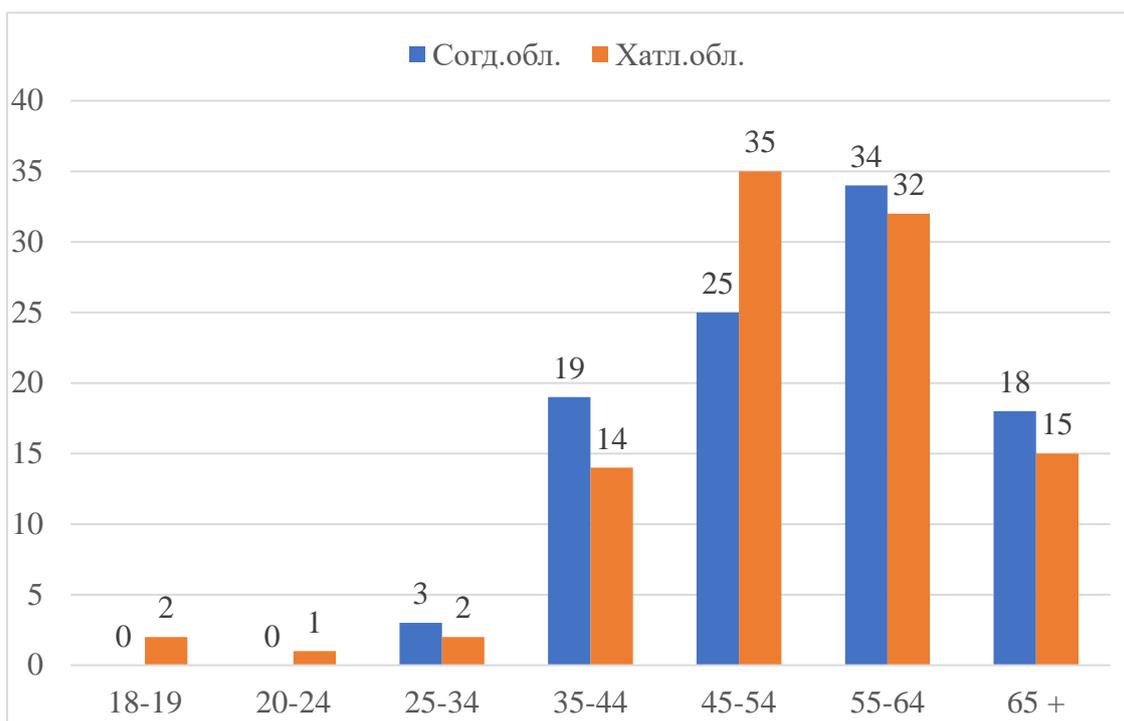


Рисунок 12. Распределение впервые выявленных случаев рака шейки матки в Согдийской и Хатлонской областях по возрастам за 2020 год (абс.ч.)

Таким образом, онкоэпидемиологический анализ показал, что за анализируемый период времени РШМ имел устойчивую тенденцию к росту. Ежегодная первичная заболеваемость за период 2010-2020 гг. колебалась в пределах 4,7 – 8,7 на 100 тысяч женского населения, показатель смертности - 59-63% от первичной заболеваемости. Пик по возрастной заболеваемости приходится на возрастную группу 45-54 года. Около 20% пациентов умирает в течении года после первичного выявления. Следовательно, вышеприведенное свидетельствует о том, что система здравоохранения Республики Таджикистан нуждается в новых подходах и взглядах на организацию скрининга с целью выявления предраковой патологии и РШМ на ранних стадиях заболевания.

3.2. Организация популяционного визуального скрининга в учреждениях первичной медико-санитарной помощи пилотных районов

Выбор оптимального метода скрининга и скрининговой стратегии.

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.

Нами проведен сравнительный экономический анализ затрат для проведения 3-х основных наиболее распространенных скрининговых методов (таблица 6). В расчетах за основу были приняты средние цены местного рынка на приобретение реактивов и расходных материалов, которые составляют основное бремя расходов при проведении скрининга РШМ.

Таблица 6. - Расчет стоимости 1 скринингового мероприятия (в \$) в зависимости от метода скрининга

№	Стоимость скрининга	Вирусологический	Цитологический	Визуальный
1.	Подушевой коэффициент для сельской местности (57 сомони)	4,75		
2.	Стоимость расходных материалов и реагентов	18,3	3,5	0,53
Общая единичная стоим.		23,05	8,25	5,28
3.	Кол-во целевого населения	1,151,600		
	Бюджетная стоимость (п.1 x п.3)	5,470,100		
Общая стоимость		26,544,380	9,856,910	6,308,423
В том числе, внебюджетная стоимость (п.2 x п.3)		21,074,280	4,030,600	610,348

Основные трудозатраты для оказания скрининговых услуг включены в пакет подушевых услуг, объем которого утвержден в размере 57 сомони для учреждений первичного звена здравоохранения и в итоге для целевых групп (возраст 30-49 лет) он составил \$5,47 млн в год. Как видно из таблицы 6, дополнительные внебюджетные расходы на приобретение реагентов и расходных материалов в зависимости от метода скрининга значительно разнятся. Для обеспечения вирусологического скрининга экономические расходы в 35 раз, а для цитологического в 6,6 раз превышают затраты на проведение визуального

скрининга. Столь значимая разница обусловлена дороговизной и объемом расходов на закупку необходимого количества расходных материалов и реагентов на проведение того или иного метода скрининга.

Дополнительные расходы, связанные с приобретением расходных материалов и реагентов для проведения визуального скрининга, являются самыми минимальными среди перечисленных трех методов и составляют \$630 тыс. (10,04%) от общих бюджетных затрат.

Несмотря на то, что визуальный скрининг для Республики Таджикистан оказался экономически приемлемым, однако скрининговая стратегия «выявление-лечение» не может быть осуществлена полноценно. Это связано с тем, что без гистологического подтверждения диагноза высокий уровень диспансеризации и динамического наблюдения женщин с предраковой патологией обеспечить не представляется возможным.

Исходя из вышеизложенного, стратегия «выявление-диагностика-лечение» является наиболее приемлемой моделью проведения скрининга РШМ в Республике Таджикистан в пределах имеющихся государственных ресурсов для выполнения скрининга, пост-скрининговой диагностики, налаживания системы лечения предраковых заболеваний и РШМ, включая диспансерное наблюдение.

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в сотрудничестве с партнерами по развитию одобрил план действий и впервые с сентября 2016 году начал мероприятия по организованному визуальному скринингу в пилотных районах, который проходил в 3 этапа (рисунок 13).

Первый этап – внедрение процесса реализации и пилотного исследования охватывает период с сентября 2016 года по июнь 2017 года, который включал оценку ситуации и потенциала в Республике Таджикистан для разработки наиболее оптимальной программы скрининга. Подготовительные мероприятия включали разработку регистрационных форм, журналов, учебного материала для проведения тренингов среди медработников среднего звена, информационных

листов, форм письменного согласия, приобретение оборудования и расходных материалов.



Рисунок 13. - Этапы внедрения организованного популяционного визуального скрининга в Республике Таджикистане пилотным способом

Второй этап (реализация) определял создание условий по наращиванию потенциала сотрудников первичного звена здравоохранения для выполнения визуального скрининга и лечения предраковых заболеваний шейки матки. В труднодоступной местности пилотных районов, где отсутствовали врачебные кадры были, обучены семейные медсестры. Основные усилия данного этапа были направлены на обучение проведения визуального теста, оценку его качества и увеличение охвата целевых групп. В течении второго этапа были проведены работы по увеличению охвата населения с акцентом на географически отдаленное сельское население.

На третьем этапе (мониторинг) для обеспечения устойчивости и налаживания системы обратной связи была налажена система контроля качества проведения визуальных осмотров. Этот приоритет обоснован необходимостью обеспечения равного доступа с акцентом на труднодоступное население, которые вынуждены обращаться в дома здоровья. Система контроля качества была обеспечена за счет специалистов, которые приобрели значительный за период проведения скрининга.

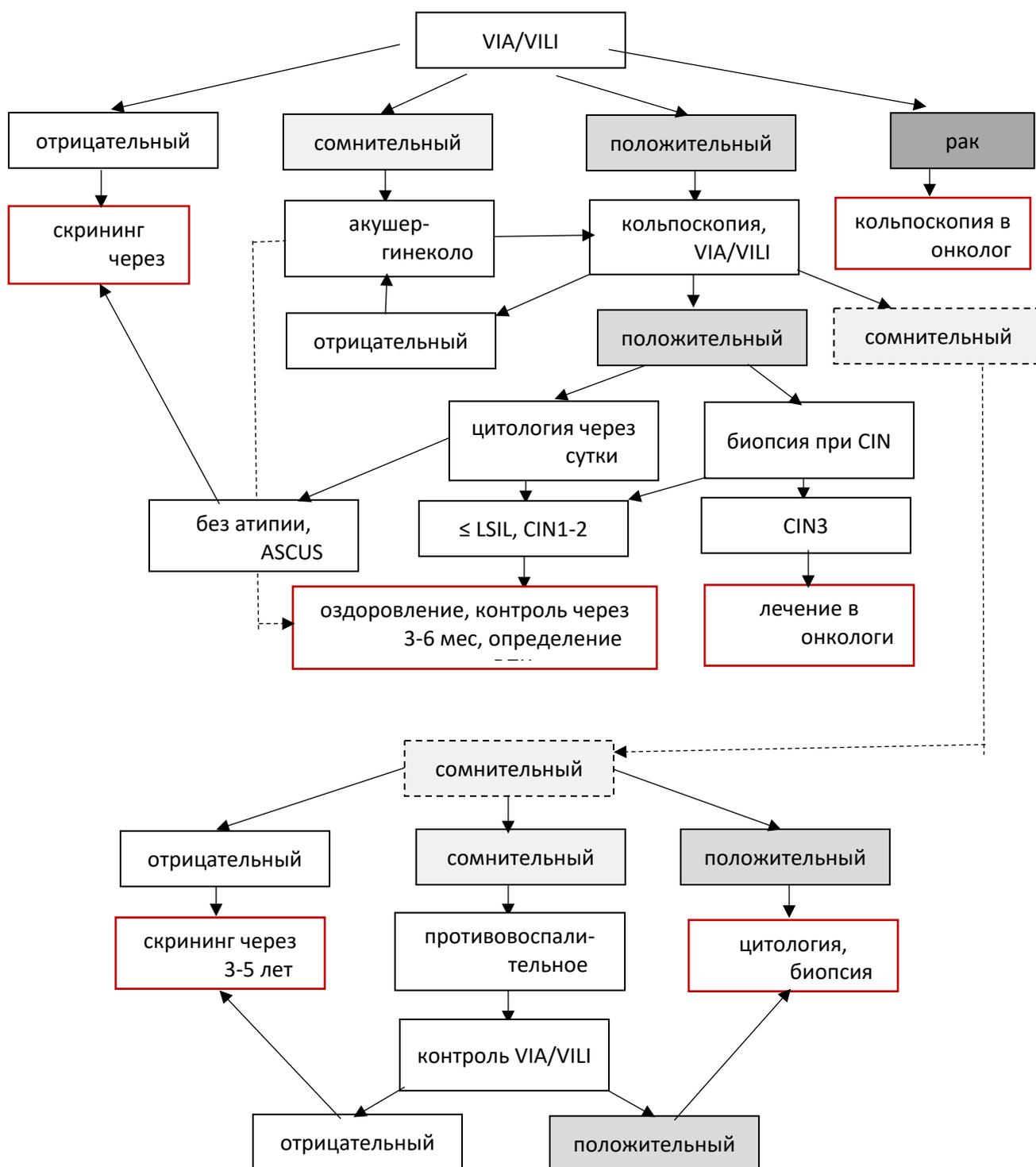


Рисунок 14. – Алгоритм визуального скрининга рака шейки матки в пилотных районах Таджикистана [34]

В районе Кушониён, где обеспеченность врачами была на низком уровне, нагрузка в основном легла на семейных медсестер и акушеров.

Это позволило повысить охват женщин скринингом РШМ, хотя на это потребовалось больше времени чем для р-на Б. Гафурова. Специалистами областных центров репродуктивного здоровья, Республиканского онкологического научного центра осуществлялись регулярные выезды в сельские населенные пункты, куда приглашались женщины, нуждающиеся в дополнительной консультации, оздоровлении по принципу «выявление – лечение» с использованием электрохирургического аппарата.

Предварительно был разработан алгоритм визуального скрининга РШМ в пилотных районах Республики Таджикистан (рисунок 14) [34]. Согласно утвержденного алгоритма визуального скрининга, выполнение первичного тестирования было возложено на сотрудников учреждений первичного звена здравоохранения пилотных районов. Женщины с сомнительными или положительными тестами направлялись в центры репродуктивного здоровья для проведения повторного верификационного теста и углубленной диагностики. После гистологического подтверждения женщины были подвержены лечению путем петлевой электрохирургической эксцизии и диспансерному наблюдению.

Мобилизация общин. Перед началом скрининга была проведена большая информационная работа с населением. Местными органами управления были организованы мероприятия с целью информирования и мобилизации женщин для их посещения ПМСП для консультирования и прохождения визуального скрининга на их территории.

Еще одним важным мероприятием стало привлечение средств массовой информации (областных телеканалов и радиостанций) к кампании по повышению осведомленности. Учреждения ПМСП были ответственными по информированию и мобилизации женщин, организовавшие домашние визиты в каждое домохозяйство на закрепленной за ними территориями, проинформировавшие о проведении визуального осмотра с отправкой женщинам целевой группы приглашений, чтобы посетить ближайшее учреждение ПМСП.

Районные центры формирования здорового образа жизни сыграли важную роль в информационно-агитационной кампании целевых групп женщин. Их волонтеры (подготовленные при поддержке общественной международной организации «Корпуса Милосердия») активно проводили разъяснительную и просветительскую работу среди сельской местности и убеждали женщин посетить медицинские учреждения для прохождения скрининга. Всего в районе Кушониён для поддержки этой работы были привлечены 70 волонтеров и районные центры семейной медицины.

Скрининг был выполнен в учреждениях первичного звена здравоохранения. Простота и высокая эффективность визуального теста продемонстрировала свои преимущества и возможность их выполнения в отдаленных и труднодоступных регионах страны, где имеется доступ на уровне медицинских домов здоровья силами среднего медперсонала. В пилотных районах для проведения визуального скрининга были задействованы 150 учреждений ПМСП.

Статистика медицинских учреждений первичного звена, вместе с показателями обеспеченности населения медицинским персоналом представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Основные показатели обеспеченности медучреждениями и персоналом в 2-х пилотных и контрольном районах (данные статистики 2020 г.)

№	Показатель	Кушо- ниён	Б. Гафу- ров	Пенджи- кент	По республике
1.	Количество районных и сельских центров здоровья (врачебное учреждение)	22	32	41	961
2.	Количество домов здоровья (доврачебное учреждение)	46	50	65	1731
3.	Количество семейных сотрудников (врачей и медсестер)	29 (8/21)	541 (72/469)	548 (103/445)	11,141 (2272/ 8869)
4.	Обеспеченность населения первичной врачебной помощью (на 10 000 нас.)	0,35	3,0	1,9	2,4

Необходимо отметить, что обеспеченность кадрами в районе Кушониён на момент проведения скрининга была низкой. Так, в развернутых 46 домах здоровья и 21 сельском центре здоровья обеспеченность акушерками составляла лишь 54,3%. Такая же ситуация в районе Кушониён была с врачебным контингентом – из 17 специалистов, работавших в 2017 году, остались лишь 6 (декретный отпуск, отъезд в другую страну). Таким образом, население в 8 селах курировали лишь 4 акушер-гинеколога.

В районе Б.Гафурова такие трудности практически не встречались ни с врачебными кадрами, ни со средним медицинским персоналом.

В дальнейшем, были организованы группы национальных экспертов, которые были направлены в каждое учреждение первичного звена здравоохранения обоих пилотных районов. Всего были подготовлены 11 национальных координаторов, которые регулярно выезжали практически в каждый из 54 сельских центров здоровья и 82 домов здоровья для обучения методики проведения визуального скрининга, внедрения форм первичной регистрации и направления пациентов с положительными результатами на более высокий уровень. Учебный модуль состоял из 3-х дней теоретических и практических тренингов для выполнения визуального теста и ведения должной документации. В указанных учреждениях 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.

Тренерами на основе руководства ВОЗ «Комплексная борьба с раком шейки матки» были разработаны учебные программы и учебные материалы для тренингов.

Были организованы и проведены 12 трехдневных тренингов по визуальному скринингу. Каждая группа для обучения визуальному скринингу состояла из 12-13 человек среднего медицинского персонала (медсестры, акушерки).

Учебный процесс включал теоретическую и практическую часть в соответствии с руководством ВОЗ. Тренинги проводились параллельно в районе Б.Гафуров, 7 тренингов и в районе Кушониён – 5 тренингов двумя командами национальных тренеров.

Налаживание системы внешней оценки качества проведения визуального теста. С этой целью среди сотрудников центров семейной медицины проводилось широкое и регулярное обсуждение полученных результатов с вовлечением администрации районных центров здоровья, сотрудников центров репродуктивного здоровья и сотрудников семейной медицины.

В районных сельских центрах здоровья создана система регистрации по визуальному скринингу. Ведется 4 журнала для регистрации и вся информация документируется надлежащим образом. Местные национальные эксперты имеют четкую информацию о статусе репродуктивного здоровья женщин целевой группы. В обоих районах хорошо организована система диспансерного наблюдения за женщинами с предраковыми заболеваниями шейки матки.

Опыт внедрения визуального скрининга показал разницу в количественных и качественных показателях обоих районов (таблица 8). В районе Кушониён в связи с низкой обеспеченностью семейными врачами отмечается более медленное внедрение визуального скрининга с меньшим охватом женщин целевой группы по сравнению с районом Б. Гафуров. В районе Кушониён проведена работы по повышению потенциала не только семейных врачей, но и широкого круга семейных медсестер.

Фактический охват целевой группы женщин для скрининга в район Б. Гафуров составил 95%, в районе Кушониён – 93%, общий охват в двух пилотных районах составил 94,2%. Приблизительные расчеты показали, что около 3300 (4,5%) женщин оказались во внутренней или внешней миграции, в связи с чем они не были охвачены визуальным скринингом. Только 878 (1,8%) женщин целевой группы отказались от участия в визуальном скрининге. Ежегодно, приблизительно 7000 женщин обоих пилотных районов достигают 30-летнего возраста.

Таблица 8. - Результаты охвата скринингом больных раком шейки матки в целевых группах пилотных районов

Группа	Клиническая группа	Целевая группа	Охват (абс. число)	Охват %	полож. случаи	%	P
Основная	Кушониён	28,700	26,691	93%	635	2,4%	$\chi^2=400,63$ $p<0,001$
	Б. Гафуров	43,874	41,700	95%	2323	5,6%	
Всего		72,574	68,391	94,2%	2958	4,3%	
Контрольная	Пенджикент (контроль)	35,802	0	0%	0	0%	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей положительных случаев между районами в основной группе (по критерию χ^2)

Из 11,2 тыс. женщин, нуждающихся в дополнительном охвате скринингом на следующие годы, около 38% женщин приходится на район Кушониён, 62% - на район Б. Гафуров. Следует указать, что выявление подозрительных случаев в районе Кушониён в 2 раза ниже (2,4%) по сравнению с районом Б. Гафуров (5,4%), что было связано с нехваткой медицинских кадров.

Все 2958 (4,3%) сомнительных или подозрительных случаев были направлены согласно одобренной системе перенаправлений в районный центр репродуктивного здоровья для углубленной пост-скрининговой диагностики. Начиная с этого уровня все последующие мероприятия, направленные на диагностику и последующее лечение предраковых заболеваний и РШМ объединены под общим названием «пост-скрининговые мероприятия».

Таким образом, организация скрининга была возложена на сеть учреждений ПМСП с вовлечением 150 районных, сельских центров здоровья и домов здоровья двух районов республики. В результате комплексного подхода к организации первого скрининга в Республике Таджикистан пилотным методом был обеспечен охват целевых групп на уровне 94,2%, из числа которых в 4,3% случаев были обнаружены подозрительные случаи. В районе Кушониён (1-я группа) более низкий охват целевых групп скринингом и выявление подозрительных случаев в 2,3 раза ниже по сравнению с Б. Гафуровым

свидетельствует о необходимости заполнения вакантных должностей сельских центров здоровья и повышение их потенциала.

3.3. Организация пост-скрининговой диагностики и лечение предраковой патологии

Диагностика и выбор методов лечения зависели от результатов исследований, проведенных специалистами патоморфологической лаборатории. Для морфологической диагностики CIN были привлечены врачи-морфологи РОНЦ, Согдийского и Хатлонского областных онкологических центров.

После проведения технико-экономической оценки нужд МЗСЗН с вовлечением международных партнеров через фонд народонаселения (UNFPA), японской организацией Tokyo FM (HelloSmile) были проведены мероприятия, направленные на укрепление цито-морфологических лабораторий областных онкологических учреждений и РОНЦ.

До начала внедрения визуального скрининга в пилотных районах, потенциал цитологических лабораторий в стране был низким и представлен всего 4 специалистами. За период проведения данного исследования число цитологов было доведено до 10, из них в цитологической диагностике РШМ задействовано 6: в г.Бохтаре (1), г.Худжанде (1), г.Душанбе (4, из них 2 в РОНЦ, 1 в Национальном медицинском центре «Шифобахш» и 1 в частном медицинском центре «Диамед»).

В рамках пилотного исследования тренеры Республиканской патологоанатомической лаборатории проводили мониторинговые визиты в оба региона для ознакомления с методиками проведения цитоморфологических исследований, контроля системы регистрации и документирования. В результате, в практическую деятельность патоморфологических лабораторий республики была внедрена международная классификация Bethesda для систематизации и унификации полученных результатов цитологических исследований материала шейки матки в соответствии с мировыми стандартами.

В рамках проведенных мероприятий были организованы и открыты кольпоскопические кабинеты в 2-х районных, в 2-х областных центрах

репродуктивного здоровья; в обоих областных онкологических центрах были дооснащены и обучены персонал цитологических и/или морфологических лабораторий. Все это позволило создать прочную клиническую базу для организации методов лечения предраковой патологии при помощи ВЧЭХ аппарата «ФОТЕК E81M» путем электрохирургической петлевой эксцизии или конизации.

РОНЦ стал учебно-клинической базой пилотного исследования для обучения специалистов центров репродуктивного здоровья навыкам по диагностике и лечению предраковой патологии. На базе РОНЦ был организован и проведен 8-дневный тренинг по диагностике CIN для 10-ти акушеров-гинекологов и 2-х патологоанатомов. Первые 5 дней обучения включали теорию и 3 дня – практическую часть. В практической части (последние три дня тренинга) национальные тренеры продемонстрировали методы электрохирургического лечения (петлевая электроэксцизия, электроконизация) участникам на примере 10 пациенток с HSIL с применением ВЧЭХ аппарата «ФОТЕК E81M».

Таким образом, 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.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ПИЛОТНЫХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

4.1. Результаты визуального скрининга рака шейки матки

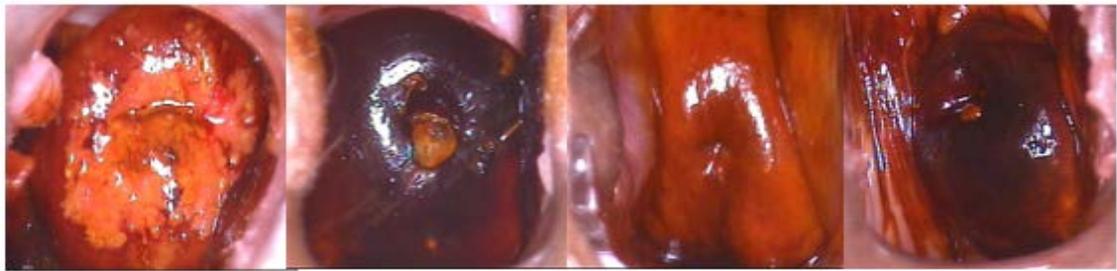
Для проведения организованного популяционного визуального скрининга среди женщин целевых групп в учреждения ПМСП были приглашены 43874 женщин в районе Б.Гафуров и 28700 женщин в районе Кушониён. Непосредственное участие в скрининге РШМ приняли 41700 (95,1%) женщин в районе Б.Гафуров, и 26691 (93%) женщин 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 9).

Таблица 9. - Результаты визуального скрининга рака шейки матки

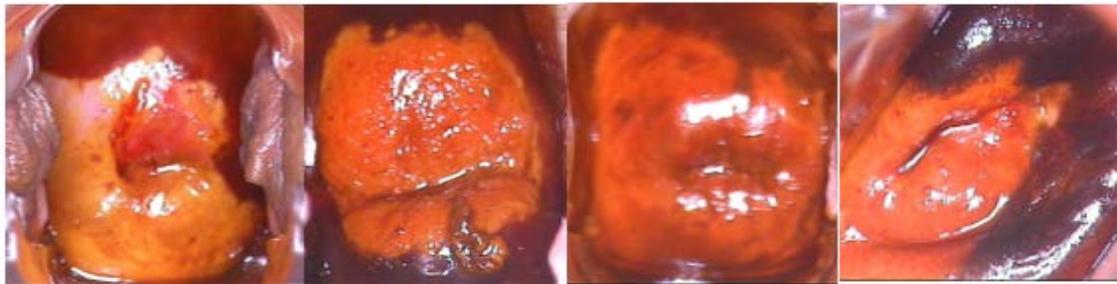
Показатели	Основная группа		Оба района	p
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров		
Целевая группа, чел.	28700	43874	72574	<0,001
Охват скринингом в абс. цифрах	26691	41700	68391	<0,001
Охват скринингом в %	93%	95,1%	94,2%	<0,001
Тест отрицательный	26056	39377	65433	<0,001
Тест положительный/ сомнительный	635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

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

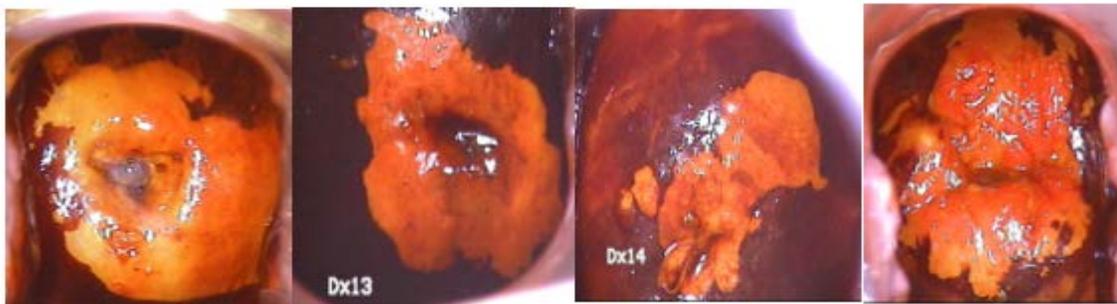
Так, согласно данным таблицы 9 доля положительных и сомнительных результатов визуальной оценки составила 2323 (5,6%) в районе Б.Гафуров и 635 (2,4%) в районе Кушониён, что имели значимое различие ($p < 0,001$). Из 2958 общего количества женщин, прошедших кольпоскопию у 164 (5,5%) была обнаружена предраковая патология, в 20 (0,7%) случаях выявлен РШМ, в 619 случаях (23,4%) выявлены фоновые воспалительные и другие заболевания шейки матки и влагалища.



Отрицательные результаты пробы VILI



Сомнительные результаты пробы VILI



Положительные результаты пробы VILI

Рисунок 15. Визуальная картина отрицательных, сомнительных и положительных результатов пробы VILI

Все положительные и сомнительные тесты согласно разработанному алгоритму, подлежали проведению пост-скрининговой диагностики. Общее количество женщин, прошедших расширенную кольпоскопию составило 2958. Аномальная кольпоскопическая картина была выявлена у 164 женщин, когда после проведения теста Шиллера на шейке матки определялся неокрашенный участок с четкими границами (рисунок 15).

После кольпоскопического исследования пациентам по показаниям были проведены дополнительные диагностические тесты: цитологическое исследование и биопсия, результаты которых приведены в таблице 10. Из таблицы 10 следует, что 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%).

Таблица 10. - 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	>0,05
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
Выявляемость CIN	0,13%	0,3%	0,24%	<0,05
Выявляемость РШМ	0,02%	0,04%	0,03%	>0,05
Выявляемость CIN+РШМ по VIA/VILI	0,15%	0,34%	0,27%	>0,05

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

По результатам кольпоскопического исследования, общее количество женщинам, направленных на цитологическое исследование составило 1450 женщин (49%).

После интерпретации цитологических результатов по системе Bethesda были получены результаты, представленные в таблице 11: нормальная картина (NILM) – 962 (66,3%), атипические клетки плоского эпителия неясного генеза (ASCUS) в 323 случаях (22,3%), интраэпителиальная неоплазия легкой степени (LSIL) – в 114 случаях (7,9%), интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL) – 42 случаев (2,9%) и цитограмма с карциномой 9 случая (0,6%).

Таблица 11. - Результаты цитологических исследований в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа		Оба района	Контрольная группа	P
	Район Кушониён (n=478)	Район Б.Гафуров (n=972)	N=1450	Пенджикент (n=80)	
NILM (норма)	316	646	962 (66,3%)	60 (75%)	>0,05
ASCUS	112	211	232 (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)

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

Таблица 12. - Распределение предраковой патологии среди основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	P
	Район Кушониён	Район Б.Гафуров	Пенджикент	
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (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

Результаты гистологических исследований приведены в таблице 12. Среди них были выявлены поражения легкой степени LSIL в 99 случаях (70 у женщин

района Б. Гафуров и 29 пациенток района Кушониён), поражение тяжелой степени HSIL – в 65 случаях (у 59 женщин р-на Б. Гафуров и 6 женщин р-на Кушониён).

Уровень выявляемости CIN+РШМ от количества направленных на кольпоскопию больных в районе Кушониён составил 5,5% от числа положительных тестов VIA/VILI. Аналогичная ситуация отмечена в районе Б.Гафурова, где уровень выявляемости CIN+РШМ составил 5,5% из числа положительных тестов VIA/VILI. Одинаковый результат выявляемости свидетельствует о хорошем уровне качества скрининга в обоих пилотных районах.

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.

Таблица 13. - Распределение больных с предраковой патологии и рака шейки матки по возрастным группам

№	возрастные группы/ CIN (n=184)	Возраст женщин (в годах)						
		15-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
1	CIN I	0	1	20	39	29	7	3
2	CIN II	0	0	4	11	8	0	1
3	CIN III и рак in situ	0	0	2	15	13	9	2
4	РШМ	0	0	0	3	7	10	0
Всего:		0	1 (0,5%)	26 (14,1%)	68 (37%)	57 (31%)	26 (14,1%)	6 (3,3%)

В таблице 13 приведена частота выявленных CIN и РШМ по возрастным группам. 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. Частота РШМ имеет такую же тенденцию, но пик выявляемости приходится на более старшие возрастные группы 45-54 и 55-64 года.

С целью проведения лечебно-диагностических манипуляций у пациенток с выявленными аномальными кольпоскопическими картинами был использован аппарат ВХЭЧ ФОТЕК Е81М (производство РФ) (рисунок 3, страница 47).

Электрохирургическое лечение получили 157 женщин (95,7%) с предраковыми поражениями в обоих регионах. Остальные 7 женщин (4,3%) с тяжелыми поражениями (HSIL) по показаниям в связи с сопутствующей патологией тела матки проведена гистерэктомия. Во всех 99 случаях (60,4%) CIN I из обеих групп (1-я группа – 29; 2-я группа – 70 случаев) всем пациенткам была выполнена петлевая электрохирургическая эксцизия. Из числа остальных 58 случаев при HSIL, была выполнена широкопетлевая эксцизия в 34 случаях (20,7%) и конизация в 21 случае (12,8%) (рисунок 16).

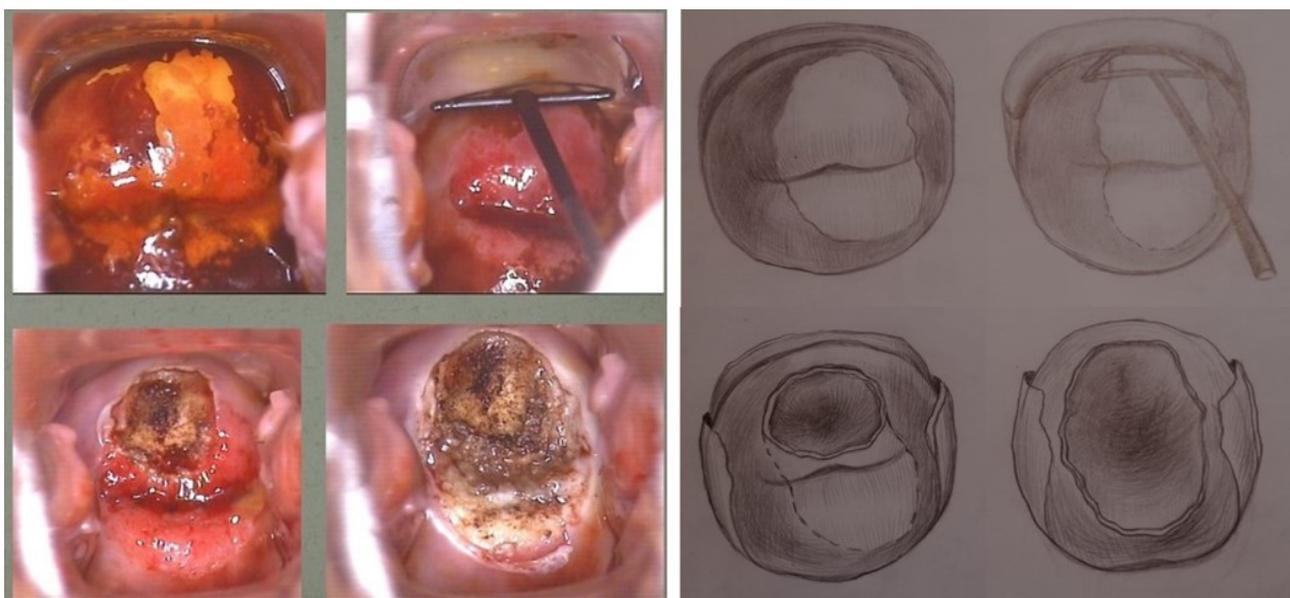


Рисунок 16. - Визуальная картина при проведении расширенной кольпоскопии VIA/VILI, с последующими этапами петлевой электроэксцизии и гемостазом с лечебной и диагностической целью

В районе Б.Гафуров у 15 женщин (0,04%) морфологически был верифицирован РШМ, из них 9 (60%) случаев были обнаружены в I-II стадии

(рисунок 17), остальные 6 женщин (40%) были выявлены в запущенных стадиях заболевания (5 случаев – в III стадии и 1 случай – в IV стадии) (таблица 14).

Таблица 14. – 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). Все женщины с РШМ были немедленно направлены в онкологические центры (г. Душанбе, г. Худжанд), для получения специализированного лечения.

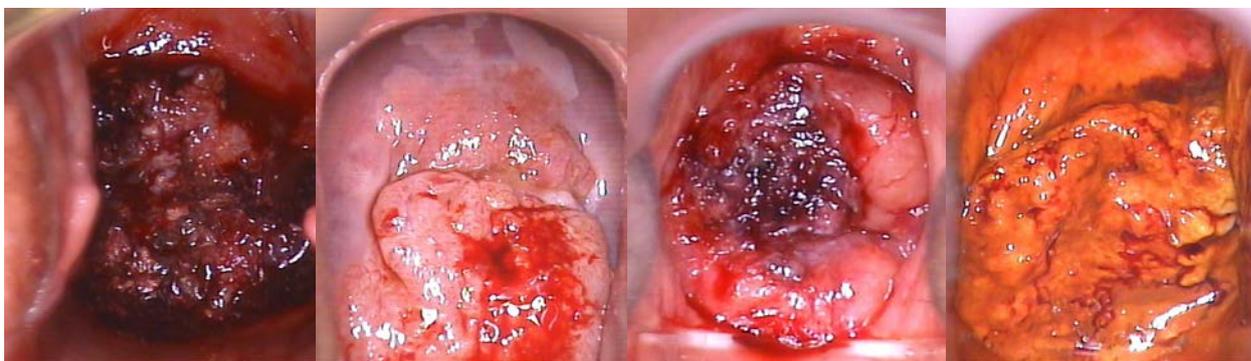


Рисунок 17. Визуальная картина рака шейки матки I-II стадии

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.

Кроме того, результатом организованного скрининга в двух пилотных районах явилась высокая доля выявления фоновых и доброкачественных заболеваний шейки матки (таблица 15, рисунок 18).

Таблица 15. - Фоновые и доброкачественные заболевания шейки матки, выявленные при визуальном скрининге

Показатели	Основная группа		Всего	P
	район Кушониён	район Б.Гафуров		
Эктропион	47 (7,4%)	86 (3,7%)	133 (4,5%)	<0,001
Лейкоплакия	2 (0,3%)	21 (0,9%)	23 (0,8%)	>0,05
Полипы	21 (3,3%)	68 (2,9%)	89 (3%)	>0,05
Кондиломатоз	1 (0,2%)	8 (0,3%)	9 (0,3%)	>0,05
Доброкачественные образования влагалища и шейки матки	0 (0,0%)	5 (0,2%)	5 (0,2%)	>0,05
Миомы (родившиеся узлы)	11 (1,7%)	3 (0,1%)	14 (0,5%)	<0,001
Воспалительные заболевания шейки матки	129 (20,3%)	289 (12,4%)	418 (14,1%)	<0,001
Всего (в %)	211/635 (33,2%)	480/2323 (20,7%)	691/2958 (23,4%)	<0,001

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

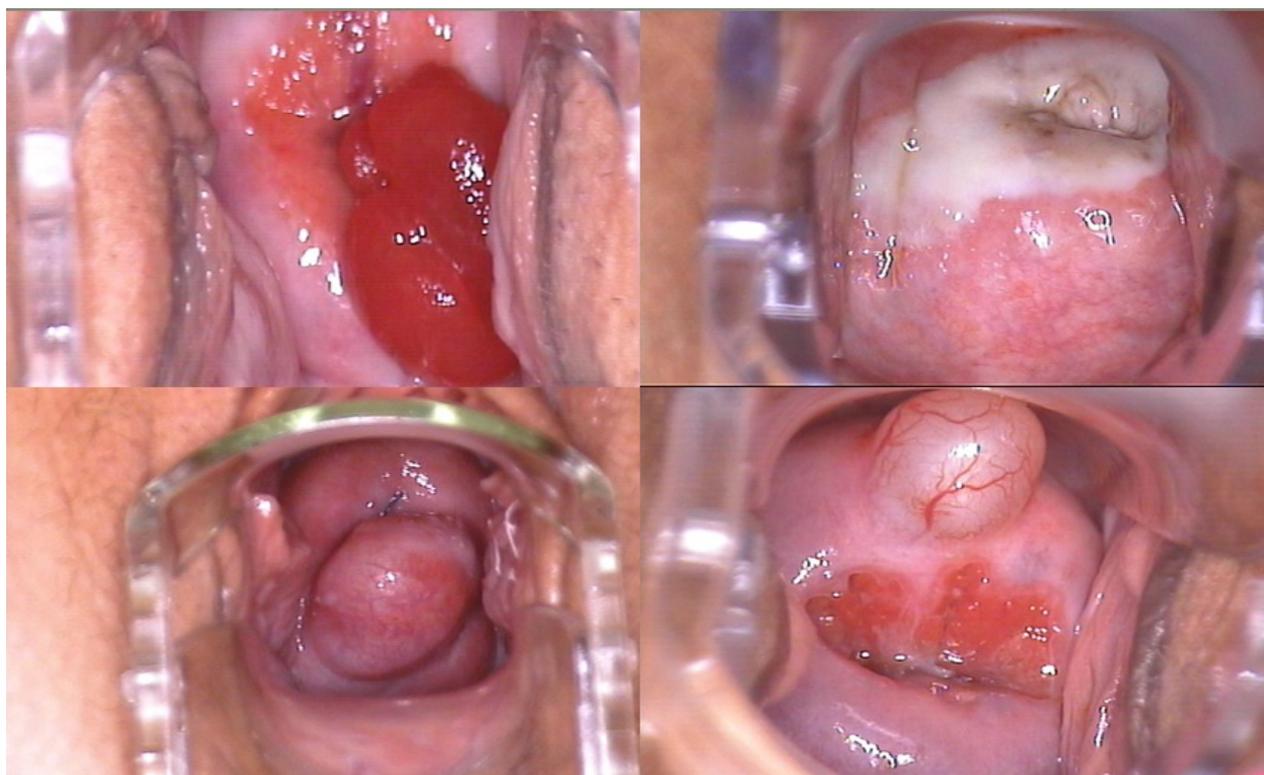


Рисунок 18. - Визуальная картина доброкачественных изменений шейки матки: железистый полип цервикального канала, кератоз (лейкоплакия), родившийся миоматозный узел, киста шейки матки

Как видно из представленной таблицы 16, отмечалось значимое различие по частоте выявления эктропиона, миомы и воспалительных заболеваний шейки матки и данные патологии гораздо чаще встречались у женщин района Кушониён. Вместе с тем, не было отмечено различий по встречаемости лейкоплакии, полипов, кондилом и доброкачественных образований у женщин обеих пилотных районов, и они имели место у 126 обследованных. Женщины с обнаруженными доброкачественными заболеваниями направлялись для дальнейшего лечения в районные центры репродуктивного или специализированные учреждения (гинекологические отделения родильных домов). Изучение результатов лечения этой категории больных не входило в задачи настоящего исследования.

Выполнение лечебных мероприятий и отслеживание ближайших и отдаленных результатов предраковой патологии были возложены на онкологические учреждения. 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 16).

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.

Таблица 16. - 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)

Таким образом, впервые в Республике Таджикистан проведенный организованный скрининг РШМ в пилотных районах показал частоту встречаемости предраковой патологии 55,6 на 100 тыс. женского населения, который в 8,2 раз превышает частоту выявляемости РШМ. Клинические результаты лечения предраковой патологии показали высокую эффективность, которая составила 97% в период наблюдения от 6-ти мес. до 4-х лет. Полученные результаты демонстрируют огромные профилактические возможности проведения скрининга, диагностики и лечения предраковой патологии, которые способствуют снижению уровня заболеваемости и смертности женского населения от РШМ.

Ниже приведены 3 клинических примера пациентов с исходами лечения поражений различной степени CIN.

Клинический пример № 1

Пациентка М.З., 32 года, явилась по приглашению семейной сестры дома здоровья сельской местности, которая находится в 40 км вдали от районного центра здоровья района Кушониён. Из анамнеза: является матерью 4 детей, замужем в течении 14 лет, менархе с 13 лет, муж находится в трудовой миграции на сезонных работах. В медицинском доме семейная медсестра после получения письменного согласия при помощи набора одноразовых зеркал выполнила пробу с 3% водным раствором Люголя и был выявлен патологический очаг на шейке матки с четкими границами. Женщина была направлена в районный центр здоровья, где ей выполнили расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование и биопсия из подозрительных участков.

В результате была выявлена аномальная кольпоскопическая картина, характерная для поражения CIN. Результаты цитологического и гистологического исследований выявили CIN I (рисунок 19).

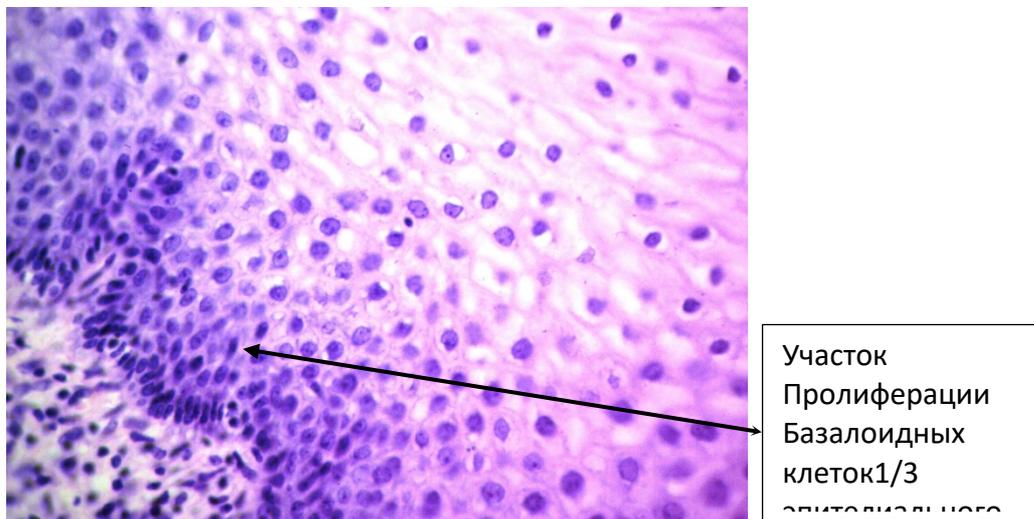


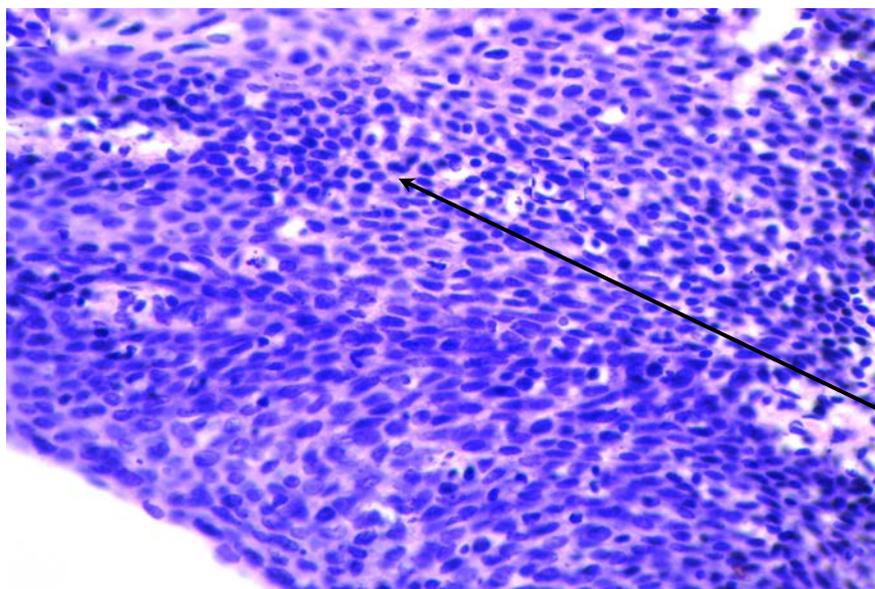
Рисунок 19. - Гистологическая картина CIN I, окраска гематоксилином и эозином, x20, фотография выполнена с микроскопа Primo Star, Zeiss

В районном центре репродуктивного здоровья была выполнена электрохирургическая петлевая эксцизия. Через год после проведения процедуры была выполнена расширенная кольпоскопия и цитология, рецидив не обнаружен.

Клинический пример № 2

Пациентка М.Х., 44 года, обратилась в сельский центр здоровья «Заргар» района Б. Гафуров, который находится в 22 км от районного центра здоровья. По приглашению участковой медицинской сестры с целью проведения визуального скрининга РШМ. Замужем в течении 26 лет, имеет 6 детей, живет регулярной половой жизнью. При проведении визуального теста с 3% водным раствором Люголя был выявлен неокрашенный участок с четкими границами на шейке матки, исходящий из цервикального канала. Пациентка была направлена в районный центр репродуктивного здоровья района Б. Гафурова, где была проведена расширенная кольпоскопия с цитологией и с последующей биопсией.

Результат гистологического исследования показал наличие CIN II (рисунок 20) в связи с чем пациентка была направлена в областной онкологический центр Согдийской области г. Худжанд. Под местной анестезией была выполнена электрохирургическая конизация шейки матки.



Проплиферация базалоидных клеток распространяется на 2/3 эпителиального пласта

Рисунок 20. - Гистологическая картина CIN II, окраска гематоксилином и эозином, x20, фотография выполнена с микроскопа Primo Star, Zeiss

В отдаленный период через 18 мес. при контрольной расширенной кольпоскопии с цитологией рецидива заболевания не обнаружено.

Клинический пример № 3

Пациентка Т.Т., 47 лет, имеет 4 детей, замужем, живет регулярной половой жизнью на протяжении 24 лет, была приглашена в сельский центр здоровья (СЦЗ) «Хистеварз» для участия в визуальном скрининге района Б. Гафуров. В СЦЗ во время визуального осмотра с 3% водным раствором Люголя был обнаружен патологический очаг на шейке матки исходящий из цервикального канала. После направления в районный центр здоровья пациентка была подвержена расширенной кольпоскопии с цитологией и биопсии. Было получено гистологическое заключение CIN III (рисунок 21) в связи с чем было предложено выполнить электрохирургическую конизацию под местной анестезией.

Пациентка была направлена в РОНЦ для дообследования и лечения. В связи с возрастом и выявленной сопутствующей патологией «миоматоз матки» была выполнена гистерэктомия. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде исход благоприятный.

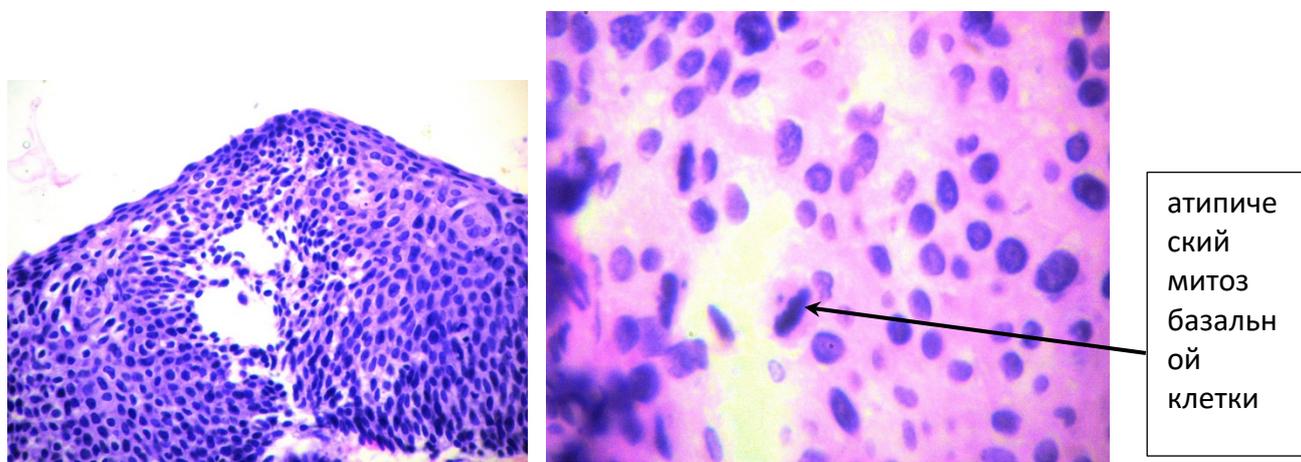


Рисунок 21. - Гистологическая картина рак *in situ*, слева x20, справа x100, окраска гематоксилином и эозином, фотография выполнена с микроскопа Primo Star, Zeiss

4.2. Эпидемиологическая оценка скрининга рака шейки матки в пилотных районах

В данном подразделе приведены данные по заболеваемости ЗНО и РШМ среди населения района Кушониён и района Б. Гафуров основной группы и г.

Пенджикент контрольной группы для изучения влияния скрининговых мероприятий на эпидемиологическую ситуацию в пилотных районах и их влияние на областные показатели.

С этой целью были изучены динамические показатели впервые выявленных случаев ЗНО среди населения трех упомянутых выше населенных пунктов за период с 2015 по 2020 гг. для выявления особенностей в зависимости от региона проживания (рисунки 22, 23).

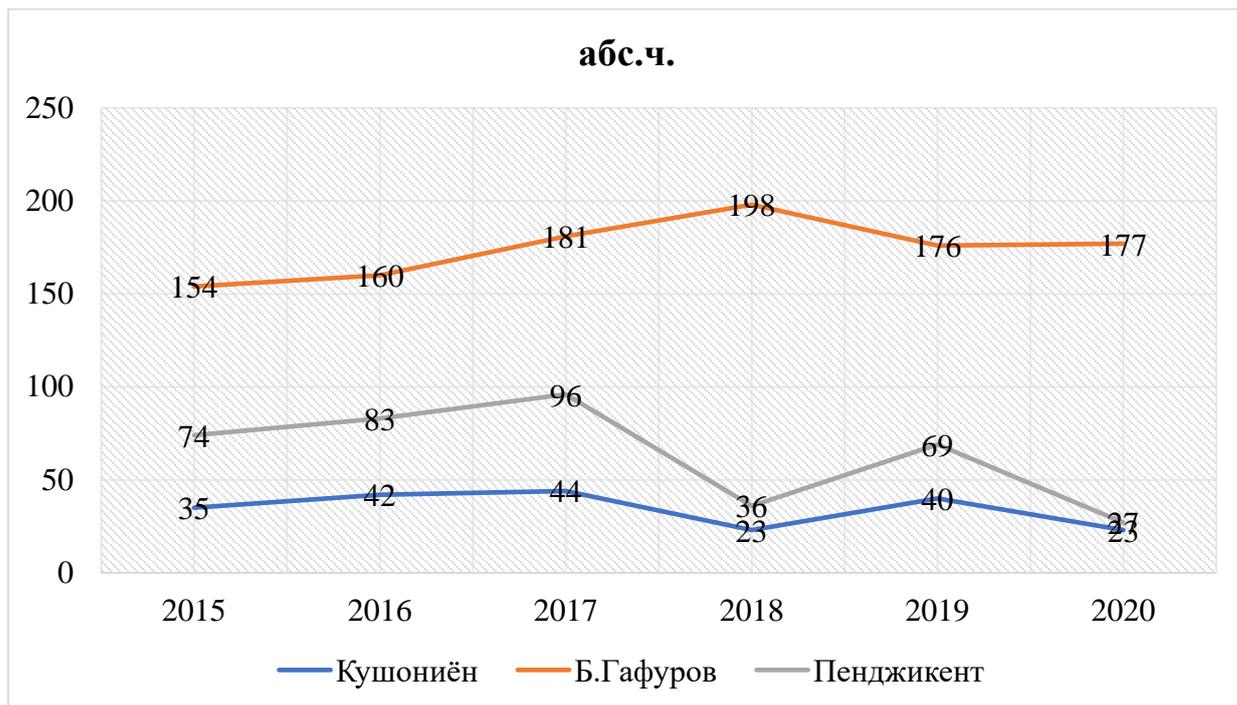


Рисунок 22. - Количество впервые выявленных случаев злокачественных новообразований среди основных и контрольной групп за 2015-2020 гг. (абс.ч.)

Наиболее высокие показатели впервые выявленных случаев ЗНО отмечено в р-не Б.Гафуров – от 154 до 198 больных. В г. Пенджикенте и в р-не Кушониён данные показатели ниже в 7-10 раз: 27-74 и 23-44 случаев, соответственно. При изучении аналогичного вопроса среди женского населения, мы можем отметить, что показатели среди женщин в несколько раз превышали таковые среди мужчин. Так, долевая часть женщин со ЗНО в указанных населенных пунктах за 2020 год составила от 69, 70, и 78%, соответственно. Среднее значение общего количества впервые выявленных случаев ЗНО среди женщин за 6 лет в районе Б.

Гафуров составило 174,3 случая, в районе Кушониён – 34,5, и в г. Пенджикент – 64,2 случая.

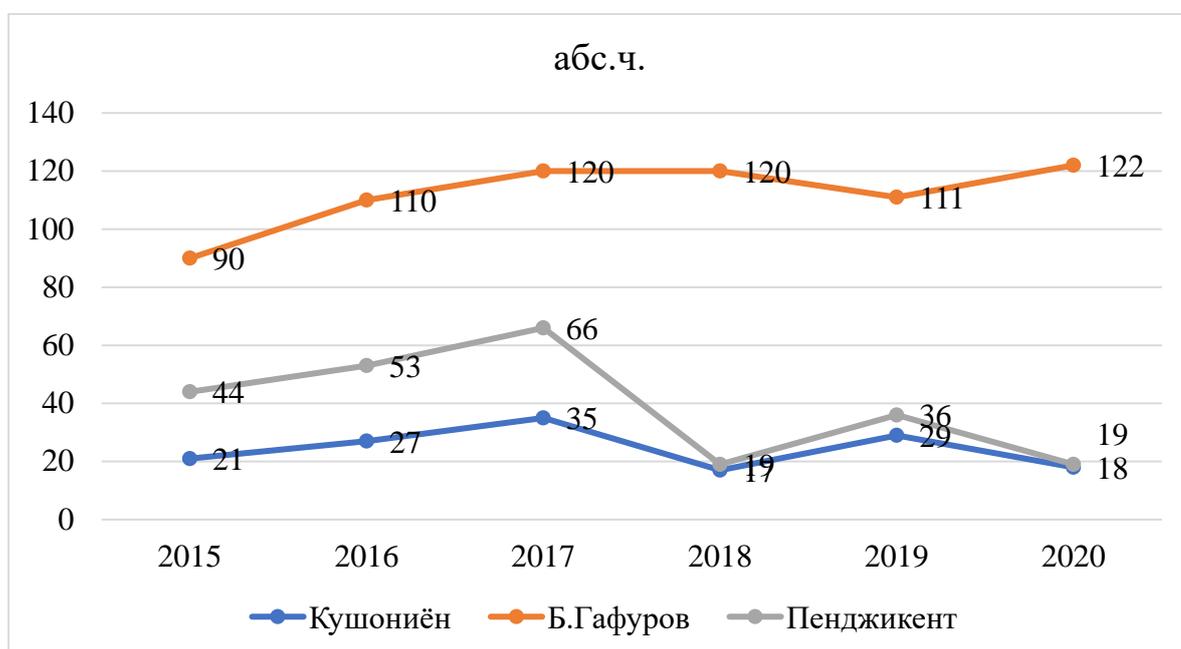


Рисунок 23. Количество впервые выявленных случаев злокачественных новообразований среди основных и контрольной групп за 2015-2020 гг. (абс.ч.)

Таблица 17. - Ведущая онкопатология среди женского населения (абс.ч.) в основных и контрольной группах за 2015-2020 гг.

Кушониён					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
РМЖ (4)	РМЖ (7)	РМЖ (11)	РШМ (6)	РШМ (8)	РШМ (6)
РТМ (3)	РШМ (6)	ГБ (6)	РЯ (3)	РТМ (4)	РМЖ (4)
РШМ (2)	РТМ (3)	РШМ (5)	РМЖ (2)	РМЖ (3)	РЯ (2)
Б.Гафуров					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
РМЖ (22)	РМЖ (31)	РМЖ (33)	РМЖ (35)	РМЖ (26)	РМЖ (35)
РШМ (13)	РШМ (19)	РШМ (31)	РШМ (15)	РШМ (20)	РШМ (20)
РЯ (12)	РЯ (10)	РТМ (11)	РЯ (8)	РЯ (13)	РЯ (8)
Пенджикент					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
РМЖ (7)	РМЖ (13)	РМЖ (13)	РМЖ (5)	РМЖ (11)	РМЖ (8)
РК (6)	РЯ (7)	РШМ (11)	РЖ (5)	РШМ (8)	РШМ (2)
РШМ (4)	РШМ (6)	РЯ (7)	РШМ (4)	РЖ (4)	РТМ (2)

Необходимо отметить, что РШМ являлся ведущей нозологией в структуре онкозаболеваемости р-на Кушониён за 2018-2020 гг., тогда как в предыдущие

годы лидировал РМЖ, а в р-не Б.Гафуров и г. Пенджикенте за все исследуемые года лидировал РМЖ (таблица 17).

Пик заболеваемости РШМ в р-не Кушониён и г. Пенджикенте приходится на возраст 45-54 года (9 из 5 случаев) на 2018 и 2017 года, соответственно, а в Б.Гафурове – на 55-64 года (18 случаев) также в 2017 году (рисунок 24).

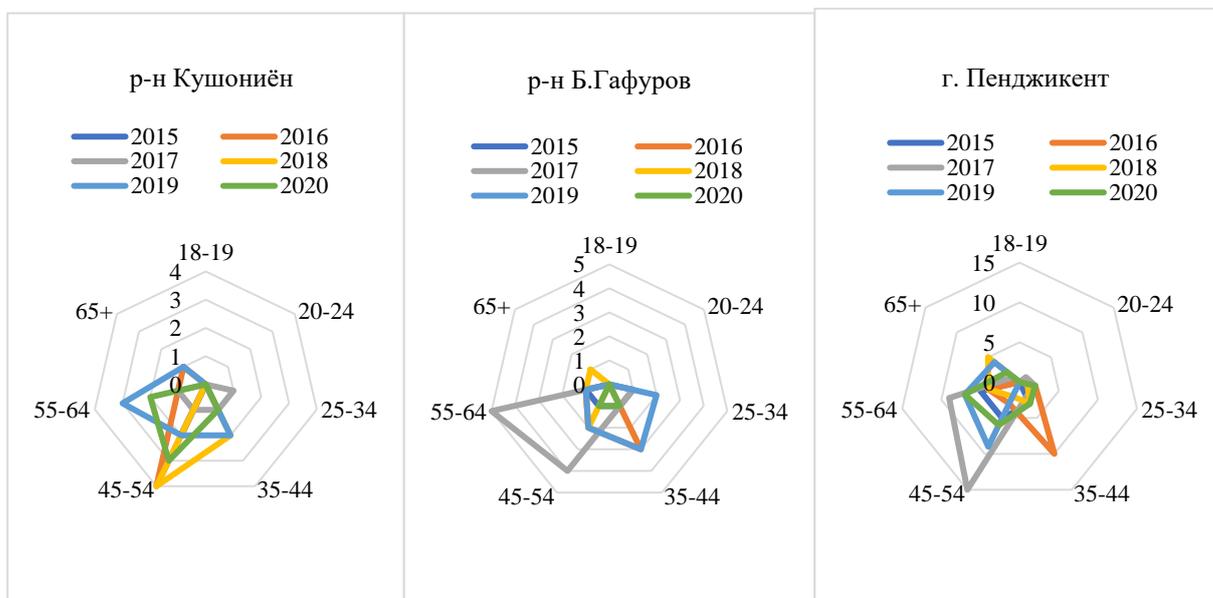


Рисунок 24. – Распределение больных рака шейки матки по возрасту в основной и контрольной группах за 2015-2020 гг.

Анализ распределения случаев заболевания РШМ в районе Кушониён показал, что за все шесть исследуемых лет (2015-2020) выявлено 7 пациенток с запущенной (III-IV) стадией; в районе Б.Гафуров и г. Пенджикент - по 3 и 2 случая соответственно (рисунок 25).

Такая неоднозначная ситуация в исследуемых районах может отражать уровень организации системы здравоохранения на месте, либо погрешности в учете, так как в Согдийской области наблюдается большое количество случаев обращения пациентов за специализированной онкологической помощью в соседние страны (Узбекистан), и в связи с этим имеется подобное расхождение данных при сравнении с населенным пунктом из Хатлонской области, откуда пациенты направляются на лечение в столицу республики и не имеют возможности выезда в соседнюю страну по территориально-географическим

причинам. Однако, данный вопрос требует более детального изучения и не входит в задачи настоящего исследования.

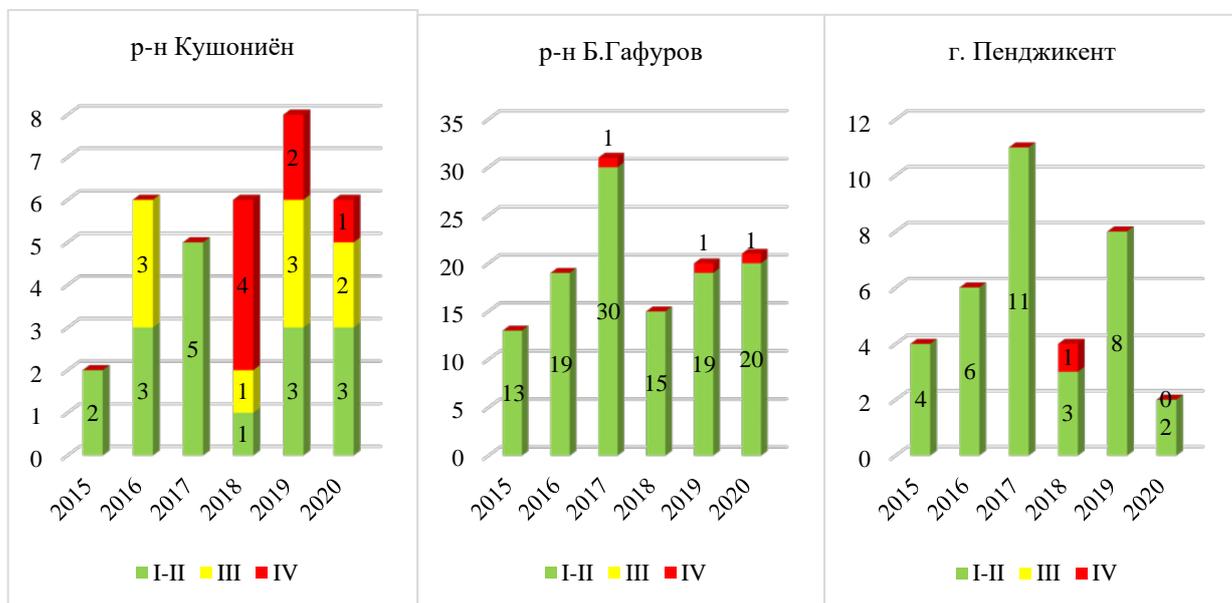


Рисунок 25. - Распределение больных рака шейки матки по стадиям в основных и контрольной группах за 2015-2020 гг.

Также проведен анализ динамики показателей заболеваемости РШМ в упомянутых населенных пунктах за 2010-2020 гг. (рисунок 26).

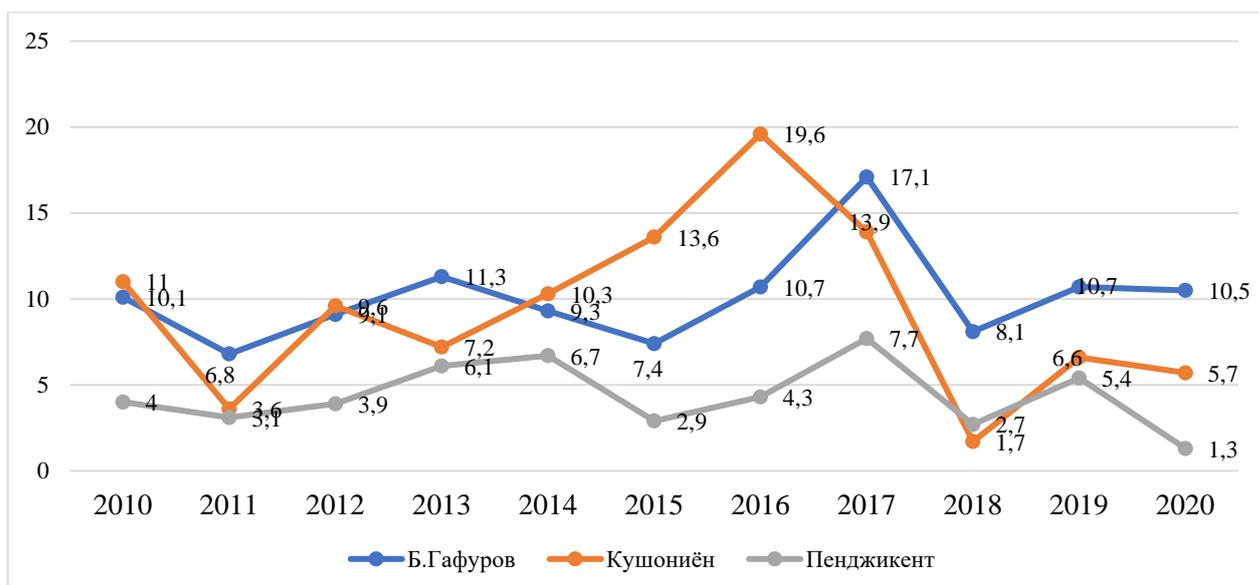


Рисунок 26. - Динамика показателей заболеваемости рака шейки матки в основных и контрольной группах на 100 тыс. женского населения за 2010-2020 гг.

Как видно из рисунка 25, показатели заболеваемости РШМ в городе Пенджикент колебались в пределах 1,3-7,7 на 100 тыс. женского населения. Изучая данные по районам Кушониён и Б.Гафуров выявлено, что в 2016-2017 годах имеют место высокие пики показателей, достигающие 17,1 на 100 тыс. женского населения в районе Б. Гафуров и 19,6 на 100 тыс. женского населения в районе Кушониён. Эти изменения в показателях отражают вклад проведенного визуального скрининга на ежегодные показатели. Эти изменения не выявлены в показателях контрольной 3-й группы (г. Пенджикент), где скрининг не проводился.

При изучении частоты случаев смертей от РШМ в трех указанных населенных пунктах мы можем увидеть, что в р-не Б.Гафуров, несмотря на практически отсутствие запущенных (III-IV) стадий при первичном выявлении больных (рисунок 26), за 2015-2016 года имеются высокие показатели смертности женщин от РШМ, которые в последующем снижаются в 2-3 раза и сравниваются с аналогичными показателями двух других населенных пунктов (рисунок 27).

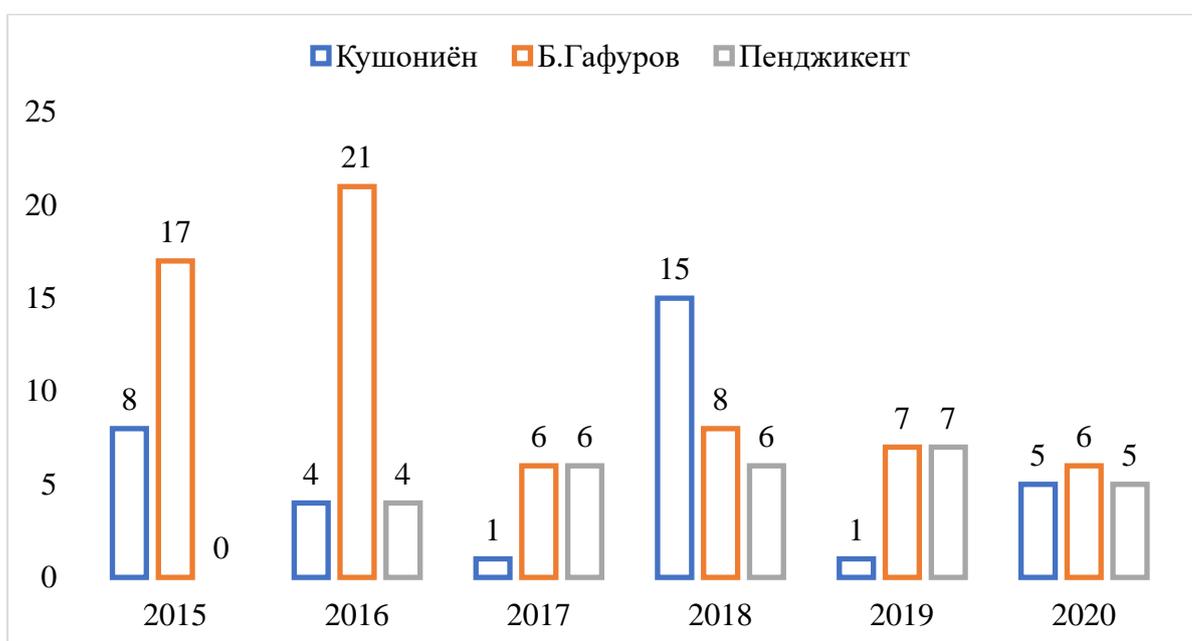


Рисунок 27. - Количество умерших женщин от рака шейки матки в основных и контрольной группах за 2015-2020 гг.

Увеличение показателей заболеваемости РШМ в 2016-2017 годах в районах Б.Гафуров и Кушониён, и снижение количество летальных исходов

после 2017 года в р-не Б.Гафуров может свидетельствовать о своевременной выявляемости данной патологии благодаря подготовке и непосредственному проведению организованного скрининга РШМ, повышению квалификации медицинских сотрудников высшего и среднего звена, а также повышению осведомленности и заинтересованности у женского населения в упомянутых районах за счет разъяснительной работы медицинских сотрудников и освещения проблемы средствами массовой информации.

Уровень заболеваемости РШМ в пилотных районах (2016 г.) различался почти в 2 раза: 5,4‰ в районе Б. Гафуров и 9,8‰ в районе Кушониён. Как было отмечено выше, в результате пилотного проекта показатель заболеваемости РШМ в 2017 году в районе Б.Гафуров значительно возрос, увеличив заболеваемость в целом по области, а в районе Кушониён отмечено даже снижение заболеваемости. Основными причинами, вероятно, являются недостаточная выявляемость, связанная с дефицитом кадров. Несмотря на обучение семейных медсестер в районе Кушониён, уровень положительных тестов был в 2 раза ниже по сравнению с районом Б. Гафуров, где все дома здоровья были укомплектованы акушерками.

Таким образом, проведение пилотного проекта по организованному скринингу в Согдийской области повлияло на эпидемиологическую ситуацию в районе Б.Гафурова с темпом прироста +63,2%, по области +19,7% против +4,0% в 2016 году и +16,1% в 2015 году. Всплеск показателей заболеваемости РШМ в 2016-2017 г.г. показал, что по величине регистрация новых случаев в обоих пилотных районах выросла практически в 2 раза по сравнению с годами, когда скрининг не проводился. Полученные результаты показывают, что скрининг позволяет не только выявить предраковые состояния, но и улучшить показатели выявляемости случаев РШМ.

4.3. Алгоритм организованного визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан

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.

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. Женщинам из отдаленных регионов с отсутствием возможности повторного посещения проводят лечение на месте согласно стратегии «выявление – лечение».

Вертикальная сеть – центры репродуктивного районного/городского, областного и национального уровня обеспечивают первичную диагностику положительных визуальных тестов. Арсенал диагностических тестов на данном этапе ограничен оптимальным перечнем наименований: расширенная кольпоскопия с биопсией, цитология, ПВИ – тестирование. Любой второй тест позволяет повысить точность и эффективность диагностики близких к 100%. Гистологически подтвержденные тесты на CIN подлежат лечению согласно стратегии «выявление – диагностика – лечение». 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.

Пациенты с гистологически подтвержденными тяжелыми формами CIN и РШМ поступают по направлению в сеть областных онкологических центров и РОНЦ для дальнейшего лечения, наблюдения и паллиативной помощи. В дальнейшей перспективе сектор здравоохранения предпримет дополнительные усилия для передачи лечения HSIL в центры репродуктивного здоровья, в связи

с тем, что это позволит укрепить кадровый потенциал, улучшить систему контроля качества перенаправлений, а также обеспечить качественную диспансеризацию, оздоровление и своевременно предупредить переход заболевания в злокачественную форму.

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 18 приведены обновленные критерии скрининга с учетом перехода от пилотирования на его применение на национальном уровне.

Таблица 18. - 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)

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.

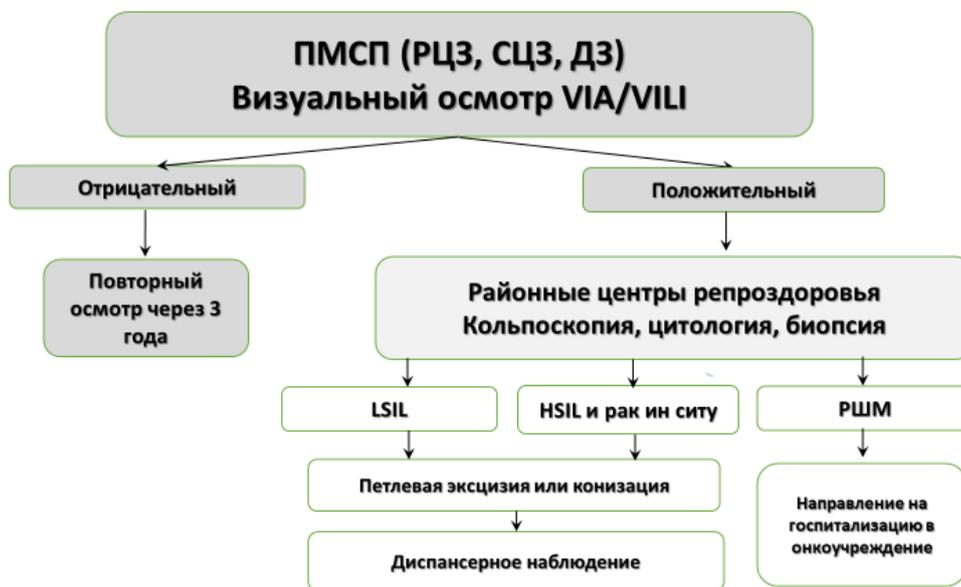


Рисунок 28. - Алгоритм визуального скрининга рака шейки матки, согласно стратегии «выявление – диагностика-лечение»

После изучения опыта пилотного внедрения визуального скрининга в свете резолюции ВОЗ от 17.11.20 г. МЗСЗН РТ разработал и утвердил краткосрочный план внедрения визуального скрининга РШМ на национальном уровне, согласно разработанному алгоритму (рисунок 28).

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

Таким образом, проведенный организованный визуальный скрининг РШМ в учреждениях первичного звена здравоохранения в двух пилотных районах Республики Таджикистан показал свою эффективность: охват целевой группы женщин в возрасте 30-49 лет составил 68391 женщин (94,2%) случаев. В 2958 случаев (4,3%) выявлены сомнительные и положительные случаи для направления на следующий уровень для последующей диагностики и лечения.

Согласно налаженного алгоритма, эти больные были направлены в учреждения второго уровня – центры репродуктивного здоровья для проведения

расширенной кольпоскопии, цитологии и биопсии. Результаты пост-скрининговой диагностики позволили выявить LSIL у 99 женщин (60,4%): 70 в районе Б. Гафуров и 29 в районе Кушониён, а также HSIL – в 65 случаях (39,6%): у 59 женщин р-на Б. Гафуров и 6 женщин р-на Кушониён. В структуре HSIL был выявлен CIN II в 24 случаях (14,6%), CIN III и рак in situ был обнаружен в 41 случае (25%).

Лечение предраковой патологии и диспансеризация больных были возложены на онкологические учреждения. При CIN легкой степени 123 пациентам (75%) была выполнена широкопетлевая эксцизия, при поражениях тяжелой степени в 13 случаях (7,9%) была выполнена широкопетлевая эксцизия, в 21-м – конизация (12,8%) и 7 пациентам (4,3%) при CIN тяжелой степени (HSIL) с сопутствующей патологией тела матки была выполнена гистерэктомия. Разработанный алгоритм позволил выявить 20 случаев РШМ, из них 10 случаев (50%) на более ранних излечимых стадиях заболевания, а также другие фоновые и доброкачественные заболевания репродуктивных органов у 691/2950 женщин (23,4%) соответственно, которые в последующем получили специализированное лечение, направленное на сохранение репродуктивной системы женщин.

Это позволило своевременно оказать специализированную помощь женщинам с предраковой патологией и тем самым снизить частоту развития РШМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках принятой 17 ноября 2020 года резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения по Глобальной стратегии по ускорению элиминации рака шейки матки, 194 страны впервые взяли на себя обязательство добиваться ликвидации какого-либо онкологического заболевания [21]. Глобальная стратегия призывает к использованию комплексного популяционного подхода для достижения глобальных целевых ориентиров на 2020-2030 гг.

Для достижения указанной стратегии были приняты целевые показатели «90-70-90» в рамках которых: 90%-девочек-подростков к 15-ти летнему возрасту должны пройти полный курс вакцинации против ПВИ; 70% женщин прошли профилактическое обследование с использованием высокоточного теста в возрасте 35 и 45 лет; 90% женщин, у которых обнаружена патология шейки матки (РШМ), получают необходимое лечение и паллиативную помощь [21]. ВОЗ установила, что РШМ перестанет рассматриваться как проблема общественного здравоохранения, когда показатель заболеваемости составит менее 4 случаев на 100 000 женщин [21, 139].

Традиционный цитологический скрининг, который страна унаследовала после приобретения независимости постепенно пришел в упадок, демонстрируя свою финансовую неустойчивость. По состоянию на 1 января 2015 года по данным опроса населения лишь 8% женщин сдали тест на цитологию на ПАП-тест и лишь около 40% женщин из числа городского населения имели представление об этом тесте [113]. Согласно данным настоящего исследования за последний 5-летний период этот показатель упал до 4,73%.

В литературе широко известен опыт внедрения цитологического метода скрининга в США, Европе и Австралии за последние 40-50 лет, позволившего снизить заболеваемость РШМ на 80-90% [133. 135. 156]. Цель такого скрининга – диагностировать болезнь в ранней стадии и вылечить пациентку еще в период предракового состояния [85]. Так, скрининговые программы доказали свою эффективность при условии включения более 80-90% в развитых странах.

В настоящее время существуют три метода скрининга РШМ: цитологический (обычная и жидкостная цитология); визуальный, основанный на осмотре шейки матки после обработки раствором уксусной кислоты (VIA) или водным раствором Люголя (VILI); вирусологическое тестирование на онкогенные типы ПВИ. Вакцинация против ПВИ не заменяет скрининг РШМ [139].

Во многих развивающихся странах из-за ограниченного доступа к медицинской помощи скрининг РШМ или вообще не проводится, или охватывает лишь небольшую долю от числа всех женщин ВОЗ рекомендует использовать для стран с ограниченными ресурсами менее затратные, но не менее эффективные виды скрининга – «визуальный скрининг» с применением растворов уксусной кислоты и водного раствора Люголя [139].

Чтобы профилактика РШМ была эффективной, женщины с положительным результатом обследования в рамках скрининга должны получать эффективное лечение согласно стратегии «скрининг и лечение», либо «скрининг, диагностика и лечение». По рекомендациям ВОЗ предпочтительным методом для лечения предраковых состояний является электрохирургическая петлевая эксцизия или конизация [21, 139].

Решение о том, какой подход к скринингу и лечению будет использован в стране, должно быть основано на учете ряда факторов, в том числе преимуществах и недостатках, вероятности выбыть из-под наблюдения, стоимости и доступности необходимого оборудования и персонала. Лечение проводится вскоре, или в идеале, сразу после их получения (т.е. без дополнительной диагностики). Подход «скрининг и лечение» снижает число выбывших из-под наблюдения и может уменьшить интервал времени до получения лечения [139].

В связи с вышеуказанным, МЗСЗН принял решение внедрить пилотным способом организованный популяционный визуальный скрининг среди женщин в возрасте 30-49 лет, данные которого легли в основу настоящей диссертационной работы. Возрастной состав был отобран на основе

рекомендации ВОЗ, что связано с повозрастными статистическими данными о максимальной распространенности РШМ среди женщин в возрасте от 45-54 лет.

Республика Таджикистан находится на начальном этапе внедрения скрининговой программы по предупреждению РШМ и предстоит выбор оптимального подхода с учетом социально-экономических условий страны. Из-за нехватки ресурсов Таджикистан продолжает оставаться страной, которая до сих пор не внедрила скрининг РШМ. Проведенные нами исследования, основанные на данных национальной статистики показали стойкое повышение первичной заболеваемости РШМ.

Из динамики повозрастной заболеваемости РШМ следует, что за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости в молодом возрасте (15-44 лет) более чем на 70%. За этот же период наблюдается значительный рост заболеваемости среди женщин старше 55 лет (почти в 2 раза) что еще раз отражает сложившуюся неблагоприятную ситуацию по первичной заболеваемости РШМ в Таджикистане.

Согласно официальной статистике ежегодно от 65 до 83% случаев РШМ обнаруживаются на ранних стадиях. Однако, абсолютная частота смертности составляет 59-63% от ежегодного количества впервые выявленных случаев РШМ. Около 20% пациентов умирает в течении года после первичного выявления. Эти цифры свидетельствуют об отсутствии системы скрининга в стране, направленных на первичное выявление предраковых состояний и РШМ.

Для Республики Таджикистан внедрение визуального скрининга РШМ является наиболее оптимальной финансово устойчивой, эффективной и доступной моделью. В связи с отсутствием опыта визуального тестирования страна пошла по пути пилотирования и в качестве критериев отбора пилотных районов были предложены: большая численность населения, высокая заболеваемость и смертность от РШМ.

В качестве пилотных районов были отобраны районы Б. Гафуров Согдийской области и район Кушониён Хатлонской области с общим количеством населения 590297 человек, что составило 6,2% от населения всей

республики. В скрининг были включены женщины в возрасте 30-49 лет, численность которых составила 72574 человек, т.е. 44,7 % от всех женщин репродуктивного возраста (162331 чел.). В начале исследования был запланирован охват не менее 90% целевой группы. Население г. Пенджикен Согдийской области численностью 306 тыс. человек было отобрано в качестве контроля для сравнения полученных результатов.

Практика визуального скрининга была внедрена в 150 учреждениях первичного звена пилотных районов, состоящих из 54 сельских центров здоровья (врачебные учреждения) и 96 домов здоровья (доврачебные учреждения). В проведении скрининга были вовлечены 570 сотрудников первичного звена, из их числа – 80 семейный врачей: в районе Кушониён – 8, в район Б. Гафуров – 72 врача, а также 490 семейных медицинских сестер: в районе Кушониён – 21, в район Б. Гафуров – 469 сестер, всего 570 сотрудников.

Силами 11 национальных координаторов были разработаны и внедрены 7 модульных программ по скринингу и профилактике РШМ на до- и последипломном образовании для врачей общей и семейной практики. Были обучены 57 врачей и 220 медицинских сестер для проведения визуальных тестов. Учебный модуль состоял из 3-х дней теоретических и практических тренингов для выполнения визуального теста и ведения должной документации.

Для морфологической диагностики CIN были обучены врачи-морфологи областных онкологических центров Согдийской и Хатлонской областей. Лечебным мероприятиям с использованием аппарата «ФОТЕК Е81М» для электрохирургической петлевой эксцизии и конизации были обучены врачи центров репродуктивного здоровья обоих районов, специалисты областных онкологических центров. Курс обучения продолжительностью 8 часов состоял из теоретической (5 дней) и практической части (3 дня).

Среди населения пилотных районов через средства массовой информации и при поддержке местных органов самоуправления и Правительством районов (Хукумат) проведены коммуникационные компании по повышению информированности с целью максимального охвата визуальным скринингом.

Данный состав численностью 61 человек провели 24 встречи с общественностью и населением. Эта инициатива в настоящее время продолжается силами сотрудников районных и областных центров здорового образа жизни. Дополнительно 70 волонтеров были обучены и вовлечены в коммуникационные компании, 2 канала радиовещания и местные телевизионные каналы продолжают проводить регулярные программы для мобилизации женщин для участия в популяционном скрининге.

Для выполнения визуальных тестов были выделены дополнительные средства для обеспечения расходными материалами. Были закуплены достаточное количество наборов одноразовых гинекологических зеркал, раствор уксусной кислоты, раствора Люголя, перчатки и пр. материалы. Благодаря централизованным закупкам цена расходных материалов для проведения 1-го визуального теста обошлась в 6,8 сомони (0,53\$). Центры репродуктивного здоровья обоих пилотных районов и поликлиническое подразделение РОНЦ были обеспечены кольпоскопами и оборудованием для выполнения электрохирургической петлевой эксцизии и конизации.

Из 72574 женщин целевой группы в результате проведения коммуникационных мероприятий и организационных мер силами учреждений ПМСП визуальные тесты были выполнены 68391 женщинам. Охват населения пилотных районов визуальным скринингом в районе Кушониён составил 93% и 95% в район Б. Гафуров соответственно, в среднем – 94,2%, что значительно превысило рекомендованный ВОЗ целевой показатель (80%).

Высокий показатель охвата был достигнут благодаря организации системы контроля качества визуальных тестов путем регулярных мониторинговых визитов национальных координаторов в пилотные районы для обсуждения результатов гистологических материалов. Контроль качества показал свою особую значимость в районе Кушониён, где ощущалась острая нехватка семейных врачей, что позволило увеличить охват женщин за счет вовлечения семейных медицинских сестер.

В результате популяционного визуального скрининга в пилотных районах были выявлены 635 положительных и сомнительных тестов в районе Кушониён и 2323 в район Б. Гафуров, всего 2958, которые направлены для выполнения расширенной кольпоскопии и дальнейшей диагностики.

Для завершения скрининговых мероприятий и выполнения пост-скрининговой диагностики и лечения предраковой патологии была налажена система направлений в учреждения районных центров репродуковья и далее в онкологические учреждения.

На диагностическом этапе под кольпоскопическим контролем выполнялся повторный визуальный тест. В случае гистологического подтверждения проводилась электрохирургическая петлевая эксцизия или конизация с последующим диспансерным наблюдением. Выбор наконечника для проведения эксцизии или конизации зависел от локализации и площади распространения поражения CIN. Полученный материал был отправлен на гистологическое исследование.

Гистологически подтвержденные CIN были получены в 35 случаях из р-на Кушониён и 129 случаях из район Б. Гафуров, всего 164 случаев: CIN I – 99 (60,4%); CIN II, III и рак *in situ* – в 65 случаев (39,6%). Из общего числа сомнительных случаев среди женщин, направленных на расширенную кольпоскопию, предраковая патология была обнаружена в 5,5% случаев. Частота предраковой патологии среди общего количества женщин, прошедших скрининг, составила 0,24%.

Аналогичные результаты были получены и рядом других исследователей. Так, по данным недавно проведенного исследования А.Ж. Сексембаевой (2022) при проведении скрининга среди 3350 женщин в возрасте 30-70 лет проживающих в Павлодарской области у 3% из них были выявлены предраковые заболевания (101 случаев) и РШМ (2 случая) [93].

Данные настоящего исследования более близки к исследованиям О.В. Железина и соавт. (2016). По данным автора среди 1792276 обследованных женщин в период 2006-2015 годы в условиях Нижегородского областного

клинического онкодиспансера CIN I была выявлена у 3761 (0,21%) обследованных, CIN II – в 1746 (0,1%) случаях, CIN III – у 1106 (0,06%) женщин [32]. РШМ среди обследованной когорты был диагностирован в 346 (0,02%) наблюдений.

Согласно данным настоящего исследования среди целевых групп женщин было выявлено 165 женщин с предраковой патологией и показатель составил 55,6 на 100 тыс. женского населения. По данным Кононовой И.Н. (2016) частота предраковой патологии по данным цитологического скрининга в г. Екатеринбурге за 15 лет выросла с 44,4 до 86,42 на 100 тыс. женского населения в возрасте старше 14 лет к 2014 г. [32]. При перерасчете на общее число женщин всех возрастных групп наши показатели сопоставимы с данными Кононовой И.Н.

Вместе с тем, по данным Татариновой Т.А. и Косаговской И.И. (2021), хотя в масштабе РФ в период 2007 по 2018 годы активная выявляемость увеличилась с 29,5% до 41,8% ($p < 0,05$), показатели выявляемости запущенных форм РШМ имеет тенденцию к значимому увеличению (с 17,0 до 25,3 на 100 случаев РШМ; $p < 0,05$) [102].

По нашим данным в результате проведения визуального скрининга частота фоновой патологии составила 691 случаев (23,8%) из числа 2958, направленных на расширенную кольпоскопию. От общего количества женщин, прошедших скрининг, частота фоновой патологии составила 1% (691/68391).

По данным других авторов приводятся схожие результаты, основанные на цитологии. Так по данным Актанко, А.П. [2] цитологический скрининг показал, что приблизительно у 40% женщин выявляются фоновые заболевания, в 18% случаев – дисплазия шейки матки, в 1-2% случаев подозрение на раковое поражение. Поскольку исследование фоновых заболеваний не входило в задачи настоящего исследования публикации других авторов раскрывают вопрос о роли и частоте фоновой патологии шейки матки и свидетельствуют о том, что фоновые заболевания влагалища способствуют ослаблению местного иммунитета и развитию вирусных диспластических поражений. Так, в работе

Нисимовой И.С. (2009) приводится статистика развития экзо- и эндоцервицитов, обусловленные ИППП, среди которых преобладают хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гонорея, папилломавирусная и герпесвирусная инфекции [66]. Автор ссылается на данные собственных исследований и считает, что воспалительно-дистрофические и гиперпластические процессы гениталий способствуют развитию дисплазии и в 38,2% приводят к бесплодию.

В литературе имеются и другие мнения. Так Гасангусейнова Ж.А. и соавт. (2022) отмечают, что в связи с недостаточным опытом специалистов, а также низким качеством забора материала в 37,6% выявлены ошибки цитологического исследования. Лишь в 1,2% случаев цитологический метод позволил своевременно и точно диагностировать CIN высокой степени [20].

Согласно международным публикациям, при скрининге уровень положительных тестов VIA достигает 8-15%, тест VILI – 10-15%, из них у 20-30% выявляется CIN [133, 146, 156]. Результаты исследования в пилотных районах Таджикистана позволили выявить положительные и сомнительные визуальные тесты в 2958 случаях (4,3%), а случаи CIN – в 0,24% от общего количества пациентов, направленных на расширенную кольпоскопию (164/68391).

Данные литературы показали, что подобные поражения встречаются с частотой 1-2% среди женщин неинфицированных ВИЧ [44]. Следует отметить столь значительное расхождение данных литературы объясняется тем, что другие авторы используют более широкий возрастной диапазон и чаще основаны на данных самообращений.

В литературе описаны различные способы лечения CIN, включая противовирусное лечение [74, 83, 106, 112, 128, 129, 161]. Многие авторы предпочитают применение изопринозина в качестве иммуномодулятора, однако до сих пор нет убедительных данных о противовирусных препаратах для ПВИ и рекомендуемых схем лечения, одобренных ВОЗ. Рациональность и эффективность местного применения ряда рекомендуемых противовирусных препаратов для лечения ПВИ также не находит отражение в рекомендациях ВОЗ

[38, 52, 118, 130]. Авторы едины во мнении, что при CIN тяжелой степени хирургический метод лечения является самым эффективным [49, 56].

Среди хирургических методов различают методы криодеструкции (абляции) при помощи холодовой криодеструкции, лазерной вапоризации или эксцизионные способы. При криодеструкции невозможно получить пораженные ткани для гистологического изучения, а также при тяжелых поражениях невозможно достичь глубокой деструкции, в связи с чем большая вероятность рецидивов [38, 60]. Методы электрохирургической петлевой эксцизии/конизации и криодеструкции являются признанными с позиций доказательной медицины, и рекомендованы ВОЗ к клиническому применению [52, 56, 74, 83, 94]. В настоящей работе предпочтение было отдано методу электрохирургической петлевой эксцизии/конизации в связи с особенностями возраста целевой группы 30-49 лет.

Согласно литературным данным тактика лечения и выбор эксцизии зависит от возраста и тяжести поражения CIN. При CIN I у подростков и молодых женщин придерживаются выжидательной тактики и длительного наблюдения с периодическим контролем одного из тестов (визуальный, цитологический и/или вирусологический). У женщин в менопаузе с тяжелыми поражениями CIN с переходом в рак *in situ* предпочтительна конизация с контролем при помощи вирусологического теста. При положительном тесте выполняется расширенная кольпоскопия с биопсией подозрительных участков рецидива [52, 57, 117, 137].

При поражениях CIN легкой степени (CIN I) среди женщин целевой группы (возраст 30-49 лет) нами во всех 99 случаях была проведена электрохирургическая эксцизия. Среди этих больных рецидив был обнаружен в 2-х случаях (2%), в остальных 98% за период наблюдения в течении 6-48 мес. рецидивов не было выявлено, что говорит о высокой эффективности этого метода лечения. В литературе указывается о большей вероятности регрессии процесса CIN на первоначальных стадиях, в связи с чем рекомендуются консервативные подходы динамического наблюдения под вирусологическим и кольпоскопическим контролем [73, 74, 137, 138, 148]. Наша тактика о

незамедлительном лечении после выявления CIN любой степени продиктовано особенностями экономической ситуации развивающихся стран и рекомендациями ВОЗ для предупреждения выпадения пациенток из под наблюдения, затрудненным доступом из географически отдаленных и бедных регионов страны [139, 140, 155].

При HSIL (CIN II, III и рак in situ) из 65 случаев в 37 случае была выполнена электрохирургическая петлевая эксцизия, в 21-м случае электрохирургическая петлевая конизация. Среди CIN тяжелой степени рецидивы возникли в 3-х случаях (5,2%). Из 165 наблюдений в 7 случаях (4,2%) при CIN тяжелой степени у женщин с сопутствующей патологией тела матки была выполнена гистерэктомия. Из общего количества наблюдений случаев перерождения в РШМ не было отмечено. Полученные результаты продемонстрировали при тяжелой степени CIN в 94,8% случаях успешность лечения и в 5,2% рецидивы, которые были излечены путем применения повторной электрохирургической эксцизии или конизации. Эти результаты схожи с результатами N. Hendriks и др. (2022) где приводится о результатах хирургического лечение в 95% случаев [169].

Таким образом, анализ заболеваемости РШМ в Республике Таджикистан за период с 2010 по 2020 гг. среди женского населения показал устойчивый рост уровня заболеваемости, где пик приходится на возраст 45-54 года. Проведенный скрининг на предмет раннего выявления РШМ и предраковых заболеваний в двух пилотных районах показал свою высокую эффективность. Результаты пост-скрининговой диагностики и лечения предраковой патологии раскрыли широкие возможности скринингового инструмента в качестве основного средства оздоровления женского населения от предраковой патологии и выявления РШМ в начальных стадиях.

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. жен. нас. Этот показатель в 8,2 раз превысил показатель заболеваемости РШМ, который был зарегистрирован на уровне 6,8 на 100 тыс.жен.нас. – 0,03% (20 случаев РШМ из 68391 обследованных).

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. Укрепить материально-техническое оснащение цитоморфологических лабораторий и подготовить кадры
5. Внедрить современные методы лечения предраковых заболеваний шейки матки с обучением на всех уровнях системы здравоохранения.
6. Разработанный алгоритм организованного визуального скрининга РШМ рекомендовать для расширения на национальный уровень

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПГ (HSV Herpes simplex virus) – вирус простого герпеса

ВЧЭХ – высокочастотный электрохирургический

ГАВИ – глобальный альянс по вакцинам и иммунизации

ЗППП – заболевания, передаваемые половым путем

МЗСЗН – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения

Пап тест – тест Папаниколау (тест, основанный на цитологии)

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПВИ-ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭИ – петлевое электрохирургическое иссечение / LEEP loop electro-surgical excision procedure

РОНЦ – Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН

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

РШМ – рак шейки матки

СНГ – содружество независимых государств

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет

CIN - Цервикальная интраэпителиальная неоплазия / CIN cervical intraepithelial neoplasia

ЦРЗ – центр репродуктивного здоровья

ASCUS – атипические клетки плоского эпителия неясного генеза

GLOBOCAN – глобальное исследование рака

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

UNFPA (United Nations Population Fund) – фонд организаций объединенных наций по народонаселению

Список литературы

1. Автоматизированный цервикальный скрининг на основе жидкостной цитологии (пап-тест). Современные подходы в машинном обучении анализа изображений / Ю.С. Константинова [и др.] // Трудный пациент. - 2021. - Т. 19, № 4. - С. 25-29.
2. Актанко, А.П. Результаты цитологического скрининга мазков-отпечатков шейки матки как маркера интраэпителиальных патологических изменений / А.П. Актанко, Т.Ю. Бойцова, Н.М. Климкович // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2018. - №2. -С. 51-54.
3. Аминодова, И.П. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация / И.П. Аминодова, Л.В. Посисеева // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2017. - № 6. - С. 67-72.
4. Артымук, Н.В. Цервикальный скрининг / А.В. Артымук // Доктор.Ру. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 56-60.
5. Бадалова, Л.А. Использование клинико-экономического анализа в тактике обследования пациентов с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями / Л.А. Бадалова, С.И. Роговская // Гинекология. - 2011. - № 4. - С. 34-38.
6. Бахидзе, Е.В. Комплексное лечение интраэпителиальных неоплазий шейки матки с применением препарата Неовир / Е.В. Бахидзе // Фарматека. - 2013. - № 8. - С. 62-65.
7. Бегларян, Г.А. Современное представление о роли папилломавирусной инфекции при развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Г.А. Бегларян, А.Г. Арутюнян // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 12. - С. 17-22.
8. Белорусско-итальянский пилотный проект по скринингу рака шейки матки [электронный ресурс]. URL: <https://www.belta.by/regions/view/belorussko-italjjanskij-pilotnyj-proekt-po-skriningu-raka-shejki-matki-realizuetsja-v-gomelskoj-oblasti-302630-2018>

9. Белоцерковцева, Л.Д. Профилактика цервикальной интраэпителиальной неоплазии и других вирус-ассоциированных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-подростков / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер, М.Н. Харьковская // Вопросы практической педиатрии. - 2012. - № 2. - С. 73-76.
10. Бердыбекова, Р.Р. Совершенствование мер профилактики вируса папилломы человека и рака шейки матки в Республике Казахстан. Аналитическая справка для формирования политики / Р.Р. Бердыбекова, А.Т. Искакова // Journal of Health Development. - 2021. - Т. 2, № 42. - С. 86-95.
11. Блохин С.Н. Дисплазия шейки матки [электронный ресурс]. URL: <http://www.frauklinik.ru/about>
12. Бубликова А.А. Современные возможности профилактики рака шейки матки / А.А. Бубликова, С.А. Козарезов // Молодежный инновационный вестник. - 2021. - Т. 10, № S1. - С. 12-16.
13. Ванеева, А.С. Статистика заболеваемости раком шейки матки на примере Кировской области и пути улучшения в работе скрининговой системы к 2024 году / А.С. Ванеева, А.В. Ивцина, Д.Е. Мильчаков // Авиценна. - 2022. - № 96. - С. 11-12.
14. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска. Лабораторная диагностика. Частота встречаемости ПВИ-положительных результатов / В.В. Стребкова [и др.] // Многопрофильный стационар. - 2021. - Т. 8, № 1. - С. 59-60.
15. Вирус папилломы человека и рак шейки матки [электронный ресурс]. ВОЗ, 2019 г. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-рак](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-рак)
16. Вирус папилломы человека. Новые возможности вакцинопрофилактики / А.Г. Гайворонская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - № 6. - С. 40-45.
17. Вирус папилломы человека. Профилактика ПВИ-ассоциированных заболеваний / Ф.Ч. Шахтагинская [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2015. - № 1. - С. 74-78.

18. Воспалительные белки в качестве молекулярных маркеров при диагностике онкопатологии шейки матки / Е.В. Каюкова [и др.] // Современные технологии в медицине. - 2021. - Т. 13, № 4. - С. 64-69.
19. ПВИ-ассоциированные заболевания и качество жизни женщин / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, О.В. Бурменская, В.Е. Франкевич // Гинекология. - 2016. - № 4. - С. 39-44.
20. Гасангусейнова, Ж. Оптимизация цитологического скрининга заболеваний шейки матки / Ж. Гасангусейнова, З. Гасанбекова, З. Исаева // Norwegian Journal of Development of the International Science. - 2022. - № 78-1. - С. 22-24.
21. Гебрейсус, Т.А. Избавить мир от проблемы рака шейки матки // Генеральный директор Генеральной Ассамблеи ООН, 24.09.2018. – Нью-Йорк, США [электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/2018/UNGA-cervical-rak/ru>
22. Данилова, Н.В. Фоновые и предраковые изменения железистого эпителия шейки матки: дис. ... канд. мед. наук / Наталья Владимировна Данилова. - Москва, 2013. – 155 с.
23. Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода / И.П. Аминова [и др.] // Медицинский алфавит. - 2021. - № 19. - С. 23-29.
24. Диагностическая информативность генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки / О.И. Кит [и др.] // Исследования и практика в медицине. - 2021. - Т. 8, № 2. - С. 12-22.
25. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии / О.В. Хоперская [и др.] // Медицинский совет. - 2021. - № 21-1. - С. 242-248.

26. Дианова, Т.В. Заболевания шейки матки у ВИЧ-инфицированных (клиника, диагностика, лечение): дис. ... канд. мед. наук / Татьяна Валерьевна Дианова. - Пермь, 2011 г. - 150 с.
27. Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения / А.Э. Протасова [и др.]. - Санкт-Петербург, 2014. - 22 с.
28. Дисплазия шейки матки 1 степени [электронный ресурс]. URL: <https://sheika-matka.ru/displaziya/displaziya-shejki-matki-1-stepeni-chto-eto-i-kak-lechit>
29. Дисплазия шейки матки 2 степени [электронный ресурс]. URL: <https://sheika-matka.ru/displaziya/displaziya-shejki-matki-2-stepeni>
30. Дополнительные диагностические возможности в практике пап-теста методом жидкостной цитологии / А.К. Аксаментов [и др.] // Клиническая практика. - 2021. - Т. 12, № 1. - С. 82-89.
31. Дубровина С.О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций Американского общества клинической онкологии, март 2017) / С.О. Дубровина // Consilium medicum. - 2017. - № 6. - С. 66-71.
32. Железин, О.В. Роль скрининга в оценке заболеваемости раком шейки матки / О.В. Железин, С.В. Сметанина, С.В. Долгова // Медицинский альманах. – 2016. - № 2. – С. 122-123.
33. Жунисова, Д.А. Рак шейки матки. Эпидемиология и профилактика. Обзор литературы / Д.А. Жунисова, Л.А. Пак, А.С. Рымбаева // Актуальные научные исследования в современном мире. - 2021. - № 12-1 (80). - С. 85-92.
34. Жылкайдарова А. Отчет Миссии по оценке реализации проекта по профилактике рака шейки матки в Таджикистане/ Алма Жылкайдарова// Душанбе, 2018. – 20 с.
35. Заболеваемость раком в условиях среднегорья и высокогорья Республики Таджикистан / Л.М. Рустамова [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. - 2021. - № 4. - С. 64-70.

36. Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Вакцинопрофилактика / В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, Н.М. Назарова, М.Н. Костава // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С. 44-48.

37. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения / Л.В. Ткаченко [и др.] // Медицинский алфавит. - 2021. - № 8. - С. 25-31.

38. Зароченцева, Л.К. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии / Н.В. Зароченцева, Л.С. Логутова, Л.К. Джиджихия // РМЖ. - 2016. - № 5. - С. 305–311.

39. Зароченцева, Н.В. Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, В.Н.К. Набиева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 113-121.

40. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2018 г.: Государственное учреждение «Республиканский центр статистики и медицинской информации» Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан. - Душанбе, 2019. - 367 с.

41. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2020 г.: Государственное учреждение «Республиканский центр статистики и медицинской информации» Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан. - Душанбе, 2021. - 368 с.

42. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки / Н.В. Зароченцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. - Т. 21, № 5. - С. 30-40.

43. Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиторий) в комплексном лечении ПВИ-ассоциированных неоплазий / И.Н. Кононова [и др.] // Гинекология. - 2014. - № 5. - С. 40-43.

44. Иванова, Л.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении ПВИ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CA in situ) / Л.В. Иванова, М.Т. Алиева, М.А. Джигкаев // Известия Российской военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40, № S1-2. - С. 75-81.

45. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / М.К. Ибрагимова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2016. - № 6. - С. 270-274.

46. Исраилова, А.Х. Эффективность ножевой конизации у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени: дис. ... канд. мед. наук / Айшат Хасмагомедовна Исраилова. - Москва, 2012. - 106 с.

47. Каримова, Ф. Н. Лечение местно-распространенного рака шейки матки в соответствии со стандартами Республики Таджикистан: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.12 / Фируза Нурбадаловна Каримова; [Место защиты: Нац. мед. исслед. радиологический центр]. - Москва, 2016. - 50 с.

48. Кедрова, А.Г. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, М.Д. Царенко // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2016. - № 2. - С. 77-83.

49. Ковалев, М.И. Заболевания шейки матки: современные возможности хирургического лечения / М.И. Ковалев, Е.В. Рохлина // Лазерная медицина. - 2011. - № 3. - С. 53-62.

50. Кого затронет пятая республиканская программа по скринингу онкозаболеваний? Легче предупредить, чем лечить [электронный ресурс]. URL: <https://www.sb.by/articles/poka-rak-ne-svistnul73567.html>

51. Кольпоскопия как экспертный метод диагностики патологии шейки матки / И.О. Ульянова, Т.А. Макаренко, Д.Е. Никифорова, М.Я. Домрачева // Сибирское медицинское обозрение. - 2016. - № 6. - С. 99-106.

52. Комплексная борьба с раком шейки матки. Руководство по основам практики [электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/383452/c4ger-rus.pdf
53. Комплексное лечение больных с ПВИ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией с использованием кавитированного раствора Панавира / И.Н. Кононова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 5. - С. 71-74.
54. Комплексный подход к лечению пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в репродуктивном возрасте / С.А. Леваков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - № 3. - С.17-21.
55. Кононова, И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация: дис. ... докт. мед. наук / Ирина Николаевна Кононова. - Екатеринбург, 2016. - 193 с.
56. Короленкова, Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III / Л.И. Короленкова // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 3. - С. 54-59.
57. Кузьмицкая, Е.В. Оптимизация прогнозирования и тактики ведения пациенток с плоскоклеточной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени: дисс. ... канд. мед. наук / Екатерина Владимировна Кузьмицкая. - Волгоград, 2015. - 155 с.
58. Леваков, С.А. Распространенность и факторы риска цервикальных интраэпителиальных неоплазий / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабагян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 5. - С. 94-100.
59. Лещева, М.Ю. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки / М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко, Н.В. Габбасова // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2022. - Т. 18, № 1. - С. 97-102.
60. Манжура, Е.П. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации / Е.П. Манжуров // Здоровье женщины. - 2016. - № 5. - С. 19-25.

61. Медико-социальные проблемы рака шейки матки в 21 веке / Н.Г. Семикоз [и др.] // Новообразование. - 2022. - Т. 14, № 1. - С. 12-20.
62. Мировой опыт применения динамической спектральной визуализации шейки матки - DuSIS-кольпоскопии / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2017. - № 5. - С. 81-87
63. Национальная программа по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг [Текст]: постановление Правительства Республики Таджикистан от 31.10.2009 года, № 587.
64. Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010 – 2020 годы [Текст]: постановление Правительства Республики Таджикистан от 2 августа 2010 года, № 368.
65. Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки / В.В. Рачковская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2021. - № 3 (129). - С. 26-34.
66. Нисимова, И.С. Современные аспекты диагностики и лечения воспалительно-дистрофических и гиперпластических процессов эндоцервикса у женщин с бесплодием: дис. ... канд. мед. наук / Ирина Славиковна Нисимова. - Москва, 2009. - 130 с.
67. Новик, В.И. Организационные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы) / В.И. Новик // Вопросы онкологии. - 2021. - Т. 67, № 5. - С. 624-629.
68. Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Трушина О.И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки. Российский вестник акушер-гинеколога. 2014. – 14(5). – С. 39-43.
69. Новые возможности профилактики доброкачественной и злокачественной урогенитальной патологии, связанной с вирусом папилломы человека / А.Д. Каприн [и др.] // Инфекционные болезни. - 2015. - № 1. - С. 66-70.

70. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ПВИ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н. Прилепская [и др.] // Медицинский Совет. – 2015. – Т. XX. – С. 72-77.
71. Нуралина, И.С. Медико-социальная оценка заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Казахстане: дисс. ... доктора философии / Индира Сейтхановна Нуралина. - Астана, 2012 г. - 94 с.
72. Онкологическая настороженность при ведении пациенток с патологией шейки матки / А.М. Жукембаева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 242-243.
73. Онкопрофилактика в гинекологии с учетом анализа международного опыта. Проблемы и пути решения / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. - 2021. - Т. 27, № 6. - С. 70-80.
74. Оптимизация лечебных подходов при цервикальных интраэпителиальных повреждениях легкой степени / А.Ф. Михельсон [и др.] // Фарматека. - 2014. - № 4. - С. 58-61.
75. Опыт реализации пилотного проекта по профилактике ПВИ инфекции вакциной гардасил у девочек 12-14 лет в г. Санкт-Петербурге / С.М. Харит, А.В. Рудакова, А.С. Симаходский, Л.К. Чернова // Ремедиум. - 2012. - № 9. -С. 45-48.
76. Организация и система скрининговых мероприятий рака шейки матки (обзор литературы) / Д.Ж. МаксUTOва [и др.] // Medicus. - 2021. - № 3 (39). - С. 15-24.
77. Ормонова, Ж.А. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Южном регионе Кыргызской Республики: дис. ... канд. мед. наук / Жамал Аккозевна Ормонова. - Бишкек, 2012 г. - 123 с.
78. Папилломавирусная инфекция: основные направления в диагностике и лечении // Гинекология. - 2017. – Т. 19, № 6. - С. 34-37.
79. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы) / Н.М. Назарова [и др.] // Лечащий врач. - 2013. - № 11. - С. 15-18.

80. Пестрикова, Т.Ю. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки: методы профилактики / Т.Ю. Пестрикова, Ю. О. Панфилова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. - № 4. – С. 140-143.
81. Пестрикова, Т.Ю. Рак шейки матки: мониторинг основных показателей, характеризующих данную патологию, в Хабаровском крае (2009-2019 гг.) / Т.Ю. Пестрикова, А.Ф.К. Исмаилова, С.Н. Киселев // Гинекология. - 2021. - Т. 23, № 2. - С. 155-160.
82. Поиск маркеров при ПВИ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии / Д.И. Атгоева [и др.] // Доктор.Ру. - 2021. - Т. 20, № 8. - С. 48-58.
83. Прилепская, В.Н. Возможности раннего лечения и профилактики папилломавирусной инфекции / В.Н. Прилепская, Е.П. Новикова // Гинекология. - 2013. - № 1. - С. 94-97.
84. Программа скрининга рака в Беларуси расширяется [электронный ресурс]. URL: <https://www.belta.by/society/view/programma-skrininga-raka-v-belarusi-rasshirjaetsja-sukonko-306570-2018>
85. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпрессинформ, 2012. – 192 с.
86. Разработка национальных планов программ организованного скрининга на рак шейки матки в странах Восточной Европы и Центральной Азии [электронный ресурс]. URL: https://eeca.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Roadmap%20to%20Prepare%20NAPs%20for%20Organized%20Cervical%20Rак%20Screening%20Programmes%20in%20EECA_RU.pdf
87. Распространение высоко-онкогенных генотипов вируса папилломы человека у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных женщин / О.Ю. Шипулина [и др.] // Инфекционные болезни. - 2016. - № 4. - С. 26-30.
88. Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени / Г.Н. Минкина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - № 3. - С. 32-37.

89. Раупова М.С. Радиохирургическое лечение дисплазии и рака шейки матки ранней стадии (Tin situ) у женщин молодого возраста: дис. ... канд. мед. наук / Мукаддас Сохибджоновна Раупова. - Бишкек, 2013.
90. Результаты вакцинопрофилактики ПВИ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 3. - С. 9-14.
91. Роик Е.Е. Папилломавирусная инфекция: скрининг и вакцинация / Е.Е. Роик, А.Н. Баранов, М.В. Усынин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2014. - № 6. - С. 38-43.
92. Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление предопухолевых процессов и злокачественных новообразований шейки матки / М.Р. Кайрбаев [и др.]. – Алматы, 2012 г. - 70 с.
93. Сексембаева, А.Ж. Анализ скринингового осмотра на раннее выявление рака шейки матки в Павлодарской области за 2021 год / А.Ж. Сексембаева // Znanstvena Misel. - 2022. - № 63-1 (63). - С. 31-33.
94. Смирнова, Т.А. Современные аспекты дисплазии шейки матки / Т.А. Смирнова, А.Э. Пиланович // Медицинский журнал. - 2021. - № 4 (78). - С. 31-37.
95. Современные возможности кольпоскопии в комплексной диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / В.Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 3. – С. 146-149.
96. Солтанова, И.Ф.К. Значение экспрессии рецепторов PD-L1 и СОХ-2 в комплексной диагностике цервикальных неоплазий / И.Ф.К. Солтанова, Н.И.К. Мехдиева // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14, № 3. - С. 44-49.
97. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ПВИ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) / Д.И. Атгоева [и др.] // Гинекология. - 2021. - Т. 23, № 1. - С. 78-82.
98. Старцев, В.Ю. Динамика роста медико-статистических показателей онкологической патологии в Российском регионе / В.Ю. Старцев, С.В. Голубев,

О.А. Клиценко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2022. - № 1. - С. 38-44.

99. Статистика онкогинекологических заболеваний в Кыргызской Республике / Н.М. Букуев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2021. - Т. 21, № 9. - С. 32-36.

100. Талгатова А.Б. Изучение причин отказов от скрининга на раннее выявление рака шейки матки (литературный обзор) / А.Б. Талгатова, Ж.А. Даулеткалиева // Интернаука. - 2021. - № 15-1 (191). - С. 47-49.

101. Татарина Т.А. Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него в Российской Федерации за период 2007-2018 гг. / Т.А. Татарина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2021. - Т. 29, № 4. - С. 892-897.

102. Татарина Т.А. Состояние и тенденции диагностики рака шейки матки в Российской Федерации / Т.А. Татарина, И.И. Косаговская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2021. - Т. 29, № 6. - С. 1547-1555.

103. Татлок Э.З. Статистика распространенности рака шейки матки с 2015 по 2019 год / Э.З. Татлок, О.Ю. Ищенко // Znanstvena Misel. - 2021. - № 50-1. - С. 45-47.

104. Типовое распространение и вирусная нагрузка вируса папилломы человека у жителей г. Хабаровска / Т.Ю. Пестрикова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2021. - № 3. - С. 45-48.

105. Тренды заболеваемости раком шейки матки в Кыргызской Республике / Н.М. Букуев [и др.] // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2021. - № 4-2 (55). - С. 135-138.

106. Трушина, О.И. Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки: дис. ... докт. мед. наук / Ольга Ивановна Трушина. - Москва, 2012 г. - 245 с.

107. Умарова С.Г. Организованный скрининг рака шейки матки визуальным методом VIA/VILI в пилотных районах Республики Таджикистан /

С.Г. Умарова, З.Б. Ахмедова, К.М. Джурабекова // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2019. – 4 (61). – с. 10-13

108. Умарова, С.Г. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы у многорожавших женщин Таджикистана: дис. ... докт. мед. наук / Саида Гайратовна Умарова. - Бишкек, 2014 г. - 290 с.

109. Управляемая вакцинопрофилактика ПВИ-ассоциированных заболеваний (данные всемирной эпидемиологической статистики) / З.Х. Кумыкова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2017. - № 6. - С. 63-70.

110. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2017. - № 6. – С. 494-500.

111. Федорова, Н.К. Обзор методов профилактики и раннего скрининга рака шейки матки в Республике Саха (Якутия) / Н.К. Федорова // Трибуна ученого. - 2022. - № 3. - С. 31-39.

112. Физиологические аспекты контактной термолазерной терапии с примером элиминации вируса папилломы человека с поверхности шейки матки / В.В. Ежов [и др.] // Лазерная медицина. - 2013. - № 2. -С. 19-24.

113. Хайридинова, Дж.Б. Особенности заболевания шейки матки у женщин репродуктивного возраста в регионе высокой рождаемости: дис. ... канд. мед. наук / Джонон Базаровна Хайридинова. - Душанбе, 2009. – 132 с.

114. Храмова, О.К. Роль оптикоэлектронной технологии в диагностике и оценке эффективности лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии: дис. ... канд. мед. наук / Ольга Константиновна Храмова. - Москва, 2011. - 156 с.

115. Хрянин, А.А. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Гинекология. - 2013. - № 5. - С. 16-20.

116. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита / И.В. Сахаутдинова [и др.] // Медицинский совет. - 2021. - № 13. - С. 216-222.

117. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: возможности диагностики и лечения / Л.И. Мальцева, А.В. Ахметзянова, Л.Н. Фаррахова, Н.А. Нигматуллина // Практическая медицина. - 2012. - № 9. - С. 52-59.

118. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии / О.П. Виноградова [и др.] // Доктор.Ру. - 2022. - Т. 21, № 1. - С. 54-58.

119. Цервикальный скрининг / Э.К. Баринаева [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2022. - № 1 (42). - С. 76-83.

120. Цитологическое исследование в диагностике предраковых заболеваний шейки матки с позиции доказательной медицины / С.В. Игонина [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2022. - № 1. - С. 55-57.

121. Чимитдоржиева, Т.Н. Заболеваемость раком шейки матки городского и сельского населения Республики Бурятия / Т.Н. Чимитдоржиева, Е.А. Шухоева // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 53-57.

122. Чимитдоржиева, Т.Н. Рак шейки матки в Республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом) / Т.Н. Чимитдоржиева // Вопросы онкологии. - 2021. - Т. 67, № 2. - С. 227-232.

123. Шалгумбаева, Г.М. Оценка эффективности проведения скрининговой программы по раннему выявлению раковых и предраковых заболеваний шейки матки по Восточно-Казахстанскому региону и пути улучшения ее качества: дис. ... доктора философии / Г.М. Шалгумбаева. – Семей, Казахстан, 2014 г. - 100 с.

124. Шулико, Л.А. Опыт применения фотофлуоресцентного метода для диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести / Л.А. Шулико, А.В. Дячук, А.Н. Дрыгин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - № 3. - С.47-52.

125. Эпидемиологическая и клиничко-морфологическая характеристика рака шейки матки в Республике Мордовии за 2018-2020 гг. / А.П. Кириллова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2022. - № 1 (61). - С. 62-70.

126. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, Л.В. Пикалова, Л.А. Кудяков // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 48-54.

127. Эпидемиологические особенности генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Республике Беларусь и Гомельской области (1995-2014 гг.) / В.Н. Беляковский [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 4 (46). - С. 20-28.

128. Эффективность комбинированного лечения папилломавирусной инфекции / Б.А. Неймарк [и др.] // Урология. - 2015. - № 2. - С. 39-42.

129. Эффективность комбинированного лечения патологии шейки матки, ассоциированной с ПВИ-инфекцией / Л.Д. Белоцерковцева, О.В. Абазьева, Э.А. Оруджова, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - № 4. - С. 21-25.

130. Юсупова, О.Н. Обоснование тактики консервативного лечения дисплазии шейки матки: дис. ... канд. мед. наук / Оксана Николаевна Юсупова. - Санкт-Петербург, 2011. - 117 с.

131. Active surveillance as a management option for cervical intraepithelial neoplasia 2 An online experimental study / R.H. Dodd [et al.] // Gynecol Oncol. – 2021. – Vol. 161, № 1. – P. 179-187.

132. An epigenomic landscape of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer using single-base resolution methylome and hydroxymethylome / Y. Han [et al.] // Clin Transl Med. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. e498.
133. Benefit and burden in the Dutch cytology-based vs high-risk human papillomavirus-based cervical cancer screening program / D.L. Loopik [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 200.e1-200.e9.
134. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus // J Obstet Gynaecol Can. – 2007. – Vol. 29, Suppl. 3. – P. S15-S21.
135. Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN. URL: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/pak-statistics/2019-statistics/canadian-pak-statistics-2019-en.pdf>
136. Classification of high-grade cervical intraepithelial neoplasia by p16^{ink4a}, Ki-67, HPV E4 and FAM19A4/miR124-2 methylation status demonstrates considerable heterogeneity with potential consequences for management / F.J. Vink [et al.] // Int J Pak. – 2021. – Vol. 149, № 3. – P. 707-716.
137. Clinical challenges in managing cervical intraepithelial neoplasia 2: a report from a cross-sectional survey / M. Bradbury [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 119-125.
138. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis / K. TYainio [ety al.] // BMJ. – 2018. – Vol. 360. – P. 499.
139. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
140. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study / M. Jit [et al.] // Lancet Glob Health. – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. e406-414.
141. Dysbiosis of cervical and vaginal microbiota associated with cervical intraepithelial neoplasia / S. Lin [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 767693.

142. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males a systematic review / T. Harder [et al.] // BMC Med. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 110.

143. European medicines agency launches safety review of HPV vaccines / The Pharmaceutical Journal. – 2015. - Vol 295, № 7872/3. – P. 295(7872/3).

144. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer / M. Arbyn [et al.] // Vaccine. – 2012. – Vol. 30, Suppl 5. – P. F88-99.

145. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>

146. Frequency of Human papillomavirus in women attending cervical cancer screening program in Chile / P. Brebi [et al.] // BMC Pak. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 518.

147. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/>©International Agency for Research on Cancer 2018

148. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies / H.J. Schünemann [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 1106-1110.

149. Harper, D.M. HPV vaccines – A review of the first decade / D.M. Harper, L.R. DeMars // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 146, № 1. – P. 196-204.

150. High-Grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associates with increased proliferation and attenuated immune signaling / I.T. Øvestad [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 373.

151. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study / H.Y. Zhang [et al.] // Asian Pac J Pak Prev. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 91-96.

152. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women / N. Muñoz [et al.] // J Natl Pak Inst. – 2010. – Vol. 102, № 5. – P. 325-339.
153. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result / T.H.R. Strang [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 225, № 5. – P. 511.e1-511.e7
154. Management of the low-grade abnormal Pap smear: What are women's preferences? / J. Melnikow [et al.] // J Fam Pract. – 2002. – Vol. 51, № 10. – P. 849-855.
155. Marshall, K. Cervical dysplasia: early intervention / K. Marshall // Altern Med Rev. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 156-70.
156. McIntyre-Seltman K. Cervical cancer screening in pregnancy / K. McIntyre-Seltman, J.L. Lesnock // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 645-658.
157. Mello V. Cervical Intraepithelial Neoplasia / V. Mello, R.K. Sundstrom. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
158. Ndifon C.O. Atypical squamous cells of undetermined significance / C.O. Ndifon, G. Al-Eyd. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
159. Nobel prize awarded to virologist who linked HPV to cervical cancer. 21.10.2008
160. PCNA in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer an Interaction network analysis of differentially expressed genes / P. Giannos [et al.] // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 779042
161. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia / B.J. Monk [et al.] // Gynecol Oncol. – 1997, - Vol. 64, № 1. – P. 70-75.
162. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years / P.H. Sykes [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. 222.e1-222.e13.

163. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya / H. De Vuyst [et al.] // *Br J Pak.* – 2012. – Vol. 107, № 9. – P. 1624-1630.
164. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia a systematic review and meta-analysis / R.K. Ogembo [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0122488.
165. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials / L. Rambout [et al.] // *CMAJ.* – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 469-479.
166. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or higher (CIN3+) among women with HPV-test in 1990-1992, a 30-year follow-up study / M.Ø. Riibe [et al.] // *Infect Agent Pak.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 46.
167. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in HPV-positive women with normal cytology and five-year type concordance: a randomized comparison / F. Inturrisi [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 485-491.
168. The improving primary screening and colposcopy triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase / M. Safaeian [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 3. – P. 278.e1-278.e16.
169. Topical imiquimod treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC-3): a nonrandomized multicenter study / N. Hendriks [et al.] // *J Immunother.* – 2022. – Vol. 45, № 3. – P. 180-186.