

На правах рукописи

ВИНОКУРОВ МИХАИЛ АНДРЕЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
НАДЗОРА ЗА РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ
НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Лялина Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Короленкова Любовь Ивановна – доктор медицинских наук, врач-онколог поликлинического отделения службы внебюджетной медицинской деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной глобальной проблемой, занимая третье место в мире среди всех онкологических новообразований по распространенности среди женщин репродуктивного возраста (15–49 лет). В 2022 г. было зарегистрировано почти 700 тысяч новых случаев, с наиболее высокими показателями смертности в странах Африки и Юго-Восточной Азии из-за ограниченного доступа к диагностике и лечению [Bray F. et al., 2024].

В России уровень заболеваемости РШМ составляет 24 случая на 100 тысяч женского населения, что является самым высоким показателем в Европе [Bray F. et al., 2024]. С 2009 по 2019 г. заболеваемость увеличивалась, но годы пандемии привели к ее временному снижению из-за ограниченного доступа к медицинским услугам [Каприн А.Д., 2019]. Однако, в 2022 г. снова отмечен рост случаев, что указывает на важность профилактики и ранней диагностики РШМ [Каприн А.Д. и др., 2022]. Ежегодно от РШМ умирают около 6 тысяч женщин. Показатель смертности в 2019 г. составил 8,12 случая на 100 тысяч населения [Каприн А.Д. и др., 2022]. Повышение уровня осведомленности среди населения и улучшение доступа к скрининговым программам, таким как ПАП-тест (Папаниколау-тест) и тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ), способствуют более раннему выявлению заболеваний и улучшению прогноза для пациенток [МЗ РФ. Клинические рекомендации, 2024].

ВПЧ является основным этиологическим агентом РШМ. Он проникает в базальные клетки, вызывая персистирующую инфекцию [Graham S.V., 2017]. Хроническая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина, нарушая клеточный цикл и способствуя онкогенной прогрессии. Интеграция чаще всего отмечается в случаях, связанных с вирусами типа 16 и 18 [McBride A., 2017].

Белки E6 и E7, кодируемые ВПЧ, играют ключевую роль в онкогенезе: E6 вызывает деградацию p53, а E7 нарушает функцию pRb, что способствует неконтролируемому делению клеток и злокачественной трансформации. Интеграция может быть также обнаружена в предраковых поражениях, увеличиваясь по мере прогрессии к раку [Cancer Genome Atlas et al., 2017].

Переход от нормального эпителия к инвазивному раку обычно проходит через следующие стадии: LSIL (дисплазия легкой степени), HSIL (дисплазия тяжелой степени), а затем инвазивный рак. Раннее выявление и лечение LSIL и HSIL могут предотвратить развитие инвазивного рака [МЗ РФ. Клинические рекомендации, 2024].

ВПЧ инфицирует около 80% сексуально активных людей, но риск развития инвазивного РШМ остается низким — от 0,028 до 0,042%, если дисплазия не обнаружена и не лечится в течение 15–20 лет. Прогрессирование от LSIL до HSIL и затем до инвазивного рака случается редко [Schiffman M. et al., 2003].

Такой прогресс часто ассоциирован с комбинацией сопутствующих факторов риска. Основные факторы риска включают половые инфекции, оральные контрацептивы, курение и сексуальное поведение (количество партнеров и раннее начало половой жизни) и некоторые высококанцерогенные типы ВПЧ. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) увеличивает риск РШМ, снижая иммунный ответ и усиливая онкогенность ВПЧ. Эффективная стратегия управления рисками должна учитывать эти факторы для профилактики и лечения [МЗ РФ. Клинические рекомендации, 2024].

Вопрос о роли наследственности в развитии РШМ все еще недостаточно изучен, хотя ее важность признается. Генетические факторы включают герминальные мутации и

полиморфизмы, которые могут быть связаны с предрасположенностью к заболеванию, но проявляются с разной частотой [Бочков Н. П., 2011].

Важным аспектом является изучение генов иммунного ответа и механизмов канцерогенеза, таких как гены главного комплекса гистосовместимости и супрессоров опухолей [Ramachandran D., 2021].

Полногеномные ассоциативные исследования позволяют выявлять генетические ассоциации, особенно в локусах HLA и других регионах, и являются ключевым инструментом в оценке риска. Семейные случаи и исследования различных популяций подчеркивают значимость генетического вклада в заболевание. Систематическое исследование генетических вариаций необходимо для понимания молекулярных основ развития РШМ и разработки стратегий эпидемиологического надзора [Ramachandran D., 2021].

Комплексная система эпидемиологического надзора за РШМ, направленная на оптимизацию и эффективность профилактических мероприятий, в настоящее время в Российской Федерации отсутствует.

Действующий скрининг охватывает лишь около 30% населения, что ограничивает возможности раннего выявления и лечения. Основной диагностический метод — цитологическое исследование, которое имеет чувствительность 66–83% и требует повышения качества и информативности. ВПЧ-тестирование, обладающее большей чувствительностью, набирает популярность и рекомендовано для женщин старше 30 лет. Эффективный скрининг, включающий котестирование, позволяет снизить смертность до 70% благодаря раннему выявлению патологии [ВОЗ, 2020].

В России текущая стратегия скрининга сталкивается с трудностями охвата и периодичности [Каприн А. Д. и др., 2021]. В других странах организованные программы скрининга охватывают более 70% женщин [Барчук А. А. и др., 2021]. Ранее Всемирная организация здравоохранения разработала стратегию, направленную на элиминацию РШМ из популяции к 2030 г. В рамках этой стратегии предполагается, что 90% девочек должны быть вакцинированы, 70% женщин должны пройти эффективный скрининг, а 90% женщин, у которых диагностировано заболевание, должны получить соответствующее лечение [ВОЗ, 2020]. Для достижения указанных целей необходимо внедрить современные методы диагностики, повысить уровень информированности населения и усовершенствовать систему здравоохранения. Это позволит снизить заболеваемость и смертность от РШМ в России [МЗ РФ. Клинические рекомендации, 2024].

В то же время у 30% женщин инвазивный рак может быть диагностирован даже при проведении регулярных профилактических осмотров [Каприн А. Д. и др., 2021]. Это указывает на то, что существующих мер профилактики может быть недостаточно для предотвращения данного заболевания. Риск-ориентированный подход, включающий генетическое тестирование на основе наследственных факторов риска у пациенток, позволит выделить группы женщин, наиболее подверженных риску развития РШМ. Это даст возможность более тщательно наблюдать за этими группами и, как следствие, сократить уровень заболеваемости. Таким образом, возникла необходимость разработать и внедрить риск-ориентированное генетическое тестирование в эпидемиологический надзор за РШМ, а также определить границы и структуру надзорных мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

На момент написания данной диссертационной работы молекулярно-генетические исследования как основа персонализированного подхода в лечении пациенток с онкологическими заболеваниями включены в Номенклатуру медицинских услуг только для

выявления мутаций при некоторых видах рака, исключая РШМ. Полиморфные изменения в ДНК, предопределенные в геноме пациента, в Российской Федерации рассматриваются лишь в частном порядке и не интегрированы в клинические рекомендации [Приказ МЗ РФ № 804 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» от 13.10.2017].

Опыт зарубежных исследователей предполагает, что внедрение данного подхода может способствовать предупреждению заболевания до его возникновения. РШМ — это заболевание, в отношении которого скрининговые профилактические меры являются высокоэффективными и позволяют существенно снизить вероятность развития опухолевого процесса [ВОЗ, 2020]. В настоящее время система вторичной профилактики включает ПАП-тест и в некоторых регионах ПЦР-тестирование на ВПЧ. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2024 г. [МЗ РФ. Клинические рекомендации, 2024], также предписывают собирать анамнез о факторах риска, таких как раннее начало половой жизни, многочисленные и частые смены половых партнеров, курение, сопутствующие половые инфекции, многоплодные беременности и роды [Li X.Y. et al., 2023]. Наследственность также является фактором риска для РШМ [Ramachandran D., 2021].

Генетические маркеры могут быть полезны в скрининге лиц с генетической предрасположенностью, наряду с тестом на ВПЧ. Интеграция генетических биомаркеров с ВПЧ-тестированием может повысить эффективность выявления женщин из группы высокого риска. Неинвазивное использование этих маркеров в образцах крови может быть полезно для мониторинга пациенток с РШМ в контексте оценки риска рецидива. Дальнейшее изучение локусов восприимчивости может улучшить стратегию терапии и стратификацию риска [Abu-El-Haija A. et al., 2023].

При этом на сегодняшний день уже определены рекомендации для имплементации таких методик в клиническую практику [Abu-El-Haija A. et al., 2023]:

1. Результаты генетического теста не устанавливают диагноз, а предоставляют статистическую оценку повышенного риска развития заболевания.
2. Показатели низкого генетического риска не исключают возможность развития заболевания или состояния.
3. Если оценка генетического риска производится на основе данных, отличных от популяции тестируемого пациента, результаты могут обладать низкой прогностической ценностью.
4. Перед тестированием пациент и врач должны обсудить показания для генетического теста, информируя пациента о том, как результаты будут использоваться врачом.
5. Клиническое ведение пациентов с высоким генетическим риском должно соответствовать рекомендациям соответствующих профессиональных сообществ.

Вышеуказанные факторы подтверждают наличие прочной основы для внедрения методик оценки генетических рисков, особенно применительно к РШМ. Определение их роли в эпидемиологическом надзоре за РШМ является актуальной целью научного исследования.

Цель исследования

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки на основе использования риск-ориентированного генетического тестирования.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости РШМ и смертности от данной патологии в Российской Федерации.
2. Разработать и апробировать комплекс молекулярно-биологических методик для определения генетических рисков развития РШМ.
3. Выявить группы риска развития заболевания на основе распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с РШМ.
4. Разработать научно обоснованные подходы по созданию и модернизации системы эпидемиологического надзора за РШМ с использованием риск-ориентированного генетического тестирования.

Научная новизна исследования

На основе эпидемиологического анализа установлено, что РШМ остается одной из ведущих онкопатологий у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) в России, составляя $15,2 \pm 1,6\%$ от всех онкологических новообразований с 2007 по 2022 г. Заболеваемость РШМ носила волнообразный характер с периодами подъема с 17,58 случая на 100 тысяч женского населения в 2007 г. до 22,57 случая на 100 тысяч в 2018 г. ($p < 0,005$) и снижения до 19,6 случая к 2021 г. ($p < 0,005$). В 2022 г. был вновь отмечен статистически значимый рост данной патологии до 20,33 случая на 100 тысяч ($p = 0,0035$). Показано возвращение уровня заболеваемости РШМ к допандемийным уровням в 2025–2026 гг. Динамика уровня смертности от РШМ за анализируемый период также носила волнообразный характер с тенденцией к снижению показателя с 2015 по 2021 г. с 8,44 до 7,46 на 100 тысяч женского населения ($p < 0,005$). Однако, в 2022 г. вновь был выявлен рост смертности от РШМ до 7,79 на 100 тысяч женского населения ($p < 0,005$).

В возрастной структуре заболеваемости РШМ за 16-летний период (2007–2022 гг.) выявлено статистически значимое увеличение ($p < 0,005$) доли заболевших в возрастных группах 60–64 лет (на 5%), 40–44 лет (на 4%) и 35–39 лет (на 3%), а также снижение ($p < 0,005$) в группах 25–29 лет (на 2%), 45–49 лет (на 2%), 50–54 лет (на 3%) и 75–79 лет (на 2%) в 2022 г. по сравнению с 2007 г. Показано, что в 2007 г. большинство случаев РШМ отмечалось среди женщин 45–49 лет (12,1%), а к 2022 г. основная доля сместилась в группу 40–44 лет (13,7%). При этом почти половина случаев РШМ с 2007 по 2022 г. ($47,02 \pm 0,60\%$) приходилась на женщин 15–49 лет.

Установлено, что за период с 2007 по 2021 г. показатель летальности пациенток с РШМ в течение первого года после постановки диагноза снизился на 7,1%: с 19 до 11,9% ($p < 0,005$). В 2022 г. этот показатель оставался стабильным.

Общая летальность демонстрировала схожую динамику, снизившись с 4,3 до 2,9% ($p < 0,005$) за аналогичный период. С 2007 по 2017 г. удельный вес больных, выявленных активно, увеличился в 1,43 раза: с 29,5 до 42,3% ($p < 0,005$). Выявлено, что, начиная с 2018 г., отмечается снижение показателя в 1,2 раза: с 41,8 до 34,7% к 2021 г. ($p < 0,005$). В 2022 г. доля таких больных выросла до 34,9%, однако, увеличение не было статистически значимым ($p > 0,05$). Удельный вес пациенток с РШМ, диагностированным на ранней стадии, увеличился с 64,2% в 2007 г. до 74,6% в 2022 г. ($p < 0,005$).

С помощью кластерного анализа было показано, что заболеваемость РШМ неоднородно распространена по территории РФ. В четырех регионах медиана заболеваемости в 2 раза выше, чем по стране в целом: 29,28 (95% доверительный интервал (ДИ) 25,25–33,31) против 13,9 (95% ДИ 13,35–14,45) ($p < 0,005$) (республики Тыва и Бурятия, Забайкальский край и Магаданская область). Кроме того, в 28 регионах, большинство из которых находятся в Сибирском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах, медиана заболеваемости также превышает общероссийский уровень: 18,42 (95%

ДИ 17,64–19,21) против 13,9 ($p < 0,005$).

По результатам применения разработанных методик были определены частоты аллелей, ассоциированных с РШМ, среди пациентов из российской популяции (жители Москвы и Московской области) для девяти полиморфных вариантов: *rs1048943* в гене *CYP1A1* (3%), *rs55986091* в *HLA-DQB1* (15%), *rs138446575* в *TTC34* (3%), *rs2516448* в *MICA* (39%), *rs9271898* в *HLA-DQA1* (51%), *rs73728618* в *HLA-DQA1* (10%), *rs10175462* в *PAX8* (39%), *rs1801133* в *MTHFR* (36%), *rs4646903* в *CYP1A1* (11%). Установлено, что данная выборка не отличается от европейской популяции по данным из геномных биобанков.

Впервые выведена математическая формула оценки полигенного риска для расчета суммарного генетического вклада от девяти маркеров: *rs1048943*, *rs55986091*, *rs138446575*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs10175462*, *rs1801133*, *rs4646903*. При сравнении выборок пациенток с ВПЧ без неопластических изменений и с ВПЧ и дисплазией высокой степени (HSIL) были определены пороговые значения по результатам применения формулы оценки полигенного риска.

Впервые установлена статистически значимая ассоциация для трех полиморфизмов с наличием дисплазии высокой степени у ВПЧ-инфицированных пациенток: *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*. Показано, что наличие гомозиготных генотипов по референсному аллелю в этих полиморфизмах у ВПЧ-инфицированных пациенток увеличивает вероятность развития дисплазии высокой степени в 2,22, 3,69 и 4,00 раза соответственно ($p < 0,001$).

Доказано, что использование генетического тестирования вместе с ВПЧ-типированием повышает чувствительность, специфичность и точность прогноза дисплазии шейки матки высокой степени у ВПЧ-инфицированных пациенток. Научно обоснованы направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за заболеваемостью РШМ в части расширения ее основных подсистем (информационной, аналитической и управленческой) и определена роль риск-ориентированного генетического тестирования в ней.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в актуализации данных об уровне и структуре заболеваемости РШМ и смертности от данной патологии, показана неравномерность распространения заболеваемости РШМ на территории Российской Федерации. Сформированы современные представления о данных, характеризующих эффективность профилактических мероприятий и онкологической помощи пациенткам с РШМ.

Разработаны девять методик на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени для детекции аллелей риска, ассоциированных с РШМ. Методики охватывают девять локусов в семи генах: *rs1048943* в *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* и *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, а также *rs4646903* в *CYP1A1* — и с высокой специфичностью и точностью позволяют определять аллели, ассоциированные с риском развития патологий шейки матки у пациенток.

Разработана математическая модель оценки уровня генетического риска, основанная на анализе вклада полиморфных локусов в развитие дисплазии высокой степени. Сформирована риск-ориентированная стратегия скрининговых мероприятий на основании рассчитанного уровня риска развития дисплазии высокой степени.

Предложены направления и обоснованы научно-методические подходы по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за заболеваемостью РШМ на

основе вирусологического, серологического и статистического мониторингов, с учетом генетического риск-ориентированного тестирования с целью сбора данных о наследственных факторах развития патологии шейки матки.

Методология и методы исследования

Планирование исследования проводили в соответствии с целью и задачами, основываясь на отечественных и зарубежных научных трудах. Этапы исследования направлены на последовательное решение поставленных задач. Использовались общенаучные и специальные методы, включая эпидемиологические (описательно-оценочные и аналитические), молекулярно-биологические (ПЦР, секвенирование) и статистические. Применялся широкий спектр статистических методов: линейная регрессия и аддитивные модели для прогнозирования, иерархический кластерный анализ, Z-тест и критерий χ^2 для сравнения показателей, логистическая регрессия, анализ полигенных рисков, ROC-анализ для оценки моделей, включая площадь под кривой и метрики чувствительности, точности и специфичности, а также метод Холма для контроля ошибок первого рода.

Достоверность научных данных обеспечена объемом выборки, количеством проанализированных статистических форм и низкой вероятностью ложноположительных результатов при проверке гипотез.

Полученные данные были проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы, даны практические рекомендации и обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Многолетняя динамика уровня заболеваемости РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г. характеризовалась устойчивым умеренным ростом (средний темп прироста 2,4%, $p < 0,005$) с периодами спада заболеваемости. Анализ возрастной структуры заболевших показал, что 47% всех случаев РШМ диагностирован у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) с тенденцией к снижению возраста у вновь диагностированных пациенток. Динамика уровня смертности от данной патологии при этом носила волнообразный характер с тенденцией к снижению в последние годы (средний темп снижения 2%, $p < 0,005$), что подчеркивает эффективность и необходимость усиления мер по раннему выявлению и профилактике данного заболевания.

2. Разработаны девять методик, основанные на ПЦР в режиме реального времени, для определения аллелей генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития РШМ: *rs1048943 (CYP1A1)*, *rs55986091 (HLA-DQB1)*, *rs138446575 (TTC34)*, *rs2516448 (MICA)*, *rs9271898 (HLA-DQA1)*, *rs73728618 (HLA-DQA1)*, *rs10175462 (PAX8)*, *rs1801133 (MTHFR)*, *rs4646903 (CYP1A1)*. Методики позволяют с высокой специфичностью и точностью определять аллели, ассоциированные с риском развития патологий шейки матки у пациенток.

3. На основе результатов о распределении генетических особенностей у пациенток с патологиями шейки матки в зависимости от степени тяжести разработана математическая модель расчета генетического риска с использованием девяти полиморфизмов, которая позволяет выявить группы риска развития РШМ в популяции.

4. Определены и научно обоснованы направления совершенствования эпидемиологического надзора за РШМ с использованием генетического тестирования. Разработана риск-ориентированная стратегия скрининга, в зависимости от генетической

предрасположенности, позволяющая повысить точность диагностики заболевания и раннее выявление предраковых состояний.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично определил методологию исследования, сформулировал цель и задачи работы, спланировал и организовал все этапы исследования. Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы, а также нормативных документов по теме исследования. Лично или при непосредственном участии автора были проведены эпидемиологические, молекулярно-биологические исследования, а также статистический анализ.

Автор самостоятельно организовал процесс сбора биологических образцов, осуществил обработку экспериментальных данных, систематизировал их, провел комплексный анализ и обобщил результаты исследования.

Автором лично были разработаны и протестированы методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени для определения аллелей в полиморфных локусах, ассоциированных с РШМ. Также автор разработал математические формулы для оценки уровня генетического риска развития РШМ по результатам применения методик. Роль автора в процессе подготовки диссертации, включая планирование, организацию, сбор и анализ информации, а также статистическую обработку данных и анализ, является ключевой. Автор принимал активное участие в определении цели и задач исследования, а также в формулировании выводов диссертации.

Внедрения результатов исследования

Результатами проведенной научной работы явились:

1. Для оценки генетической предрасположенности к РШМ разработан «Набор олигонуклеотидных праймеров и зондов для определения аллелей полиморфизма rs55986091 и способ его применения» (патент № 2804110 от 26.09.2023 г.).

2. В целях определения генетического риска разработана программа для ЭВМ: «Расчет статистических показателей для генетических исследований типа "случай–контроль"» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023682900 от 01.11.2023 г.).

Материалы диссертации включены в сертификационные циклы тематического усовершенствования специалистов различного профиля «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний», проводимых на базе Учебного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов

Качество и обоснованность полученных результатов обеспечиваются широким охватом и разнообразием данных, которые были проанализированы, а также применением статистических методов и современных исследовательских подходов, соответствующих целям и задачам работы. В процессе работы материалы диссертации были представлены на следующих научно-практических мероприятиях: Онлайн-семинар-конференция «Применение молекулярно-генетических и иммунологических методов для совершенствования мониторинга природно-очаговых и особо опасных инфекций» (24.05.2022 г., г. Ставрополь); Международный молодежный форум «Неделя науки 2022» (28.11.2022 г., г. Ставрополь); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023» (27–28.04.2023 г., г. Москва); Конференции молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

«Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (17–18.05.2023 г., г. Москва); XV Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» (12–15.09.2023 г., г. Нижний Новгород); Научно-практическая конференция «Современная иммунопрофилактика 2023» (12–13.10.2023 г., г. Москва); III Международная научная конференция «Генетические аспекты качества жизни» (23–24.11.2023 г., г. Кемерово); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2024» (16–17.04.2024 г., г. Москва); Научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний — 2024» (29–30.05.2024 г., г. Москва); Региональная научно-практическая конференция «Будущее без рака шейки матки» (31.05.2024 г., г. Якутск); Научно-практическая конференция «Изучение влияния вируса папилломы человека на развитие онкологической патологии у женщин, живущих с ВИЧ/СПИД в странах — участницах исследования» (18–19.09.2024 г., г. Истра); Научно-практическая конференция с международным участием «Современные тенденции в лечении злокачественных новообразований» (7–8.11.2024 г., г. Астана).

Диссертационная работа представлена и рекомендована к защите на заседании Апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21 января 2025 г., протокол № 94.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой, научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2 «Эпидемиология». Результаты исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2, 5, 6 паспорта специальности «Эпидемиология».

Публикации

На основании материалов, изложенных в диссертационной работе, опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 187 страницах. Включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, перспективы дальнейшей разработки темы, список используемых сокращений, список литературы. Список литературы включает 64 отечественных и 64 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в лаборатории

молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов в 2021–2024 гг. в рамках темы НИОКР государственного задания «Изучение генетической предрасположенности к мультифакторным заболеваниям» (рег. № АААА-А21-121011890130-7).

В работе были использованы эпидемиологические, молекулярно-биологические и статистические методы (Таблица №1).

Таблица №1 – Методы и материалы исследования

Методы исследования	Материалы исследования	Период и объем проведенных исследований
<p>Эпидемиологический метод Статистический метод</p>	<p>Нормативно-правовые документы (законы, приказы, постановления, письма, указы, формы отчетности), изданные Президентом Российской Федерации, Правительством Российской Федерации, Федеральной службой государственной статистики, Министерством здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>55 документов</p>
	<p>Клинические рекомендации (в том числе, зарубежные)</p>	<p>3 документа</p>
	<p>Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»</p>	<p>2007-2022 гг. 16 форм 251 334 случаев заболевания населения РШМ</p>
	<p>Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 35 «Распределение умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту»</p>	<p>2007-2022 гг. 16 форм 100 863 случаев смерти населения от РШМ</p>
<p>Молекулярно-биологический метод</p>	<p>Образцы ДНК, экстрагированные из соскобов со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) пациенток, с охарактеризованными результатами цитологического/гистологического исследования и известным ВПЧ-статусом</p>	<p>2021-2023 гг. 807 образцов ДНК</p>
	<p>Образцы ДНК, экстрагированные из цельной венозной крови пациентов, для формирования случайной выборки, характеризующей распределение аллелей риска в популяции</p>	<p>2021-2023 гг. 503 образца ДНК</p>

В работе осуществлен анализ данных статистических форм Федеральной службы государственной статистики, выполнена оценка актуальной эпидемиологической ситуации по заболеваемости и смертности от РШМ в Российской Федерации. Были определены генетические и иные факторы риска развития РШМ, а также разработаны новые подходы для улучшения системы эпидемиологического надзора.

Эпидемиологический метод

В целях изучения динамики уровня и структуры заболеваемости РШМ в Российской Федерации, а также состояния онкологической помощи был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ. Осуществлен анализ уровня и структуры заболеваемости РШМ, оценены «грубый» и стандартизированный (с учетом возрастных групп больных РШМ) показатели заболеваемости и смертности, общей и одногодичной летальности, запущенности (доля больных с III–IV стадиями), доля больных РШМ, выявленных активно (пациентки, выявленные на профилактических осмотрах), ранняя выявляемость (доля больных с 0, I и II стадиями РШМ).

Анализ динамики показателей был оценен с помощью темпа прироста/убыли, а также базисного абсолютного прироста/убыли. Для оценки статистической значимости различий в заболеваемости, смертности и долях различных эпидемиологических показателей между различными периодами использовался Z-тест.

Для изучения влияния генетических факторов на развитие РШМ у женщин было выполнено обсервационное исследование типа «случай–контроль».

В рамках решения задачи по разработке научно обоснованных подходов по совершенствованию эпидемиологического надзора за РШМ были проанализированы отчетные формы, нормативно-правовые документы (законы, приказы, постановления, письма), а также клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации, посвященные преинвазивным и инвазивным состояниям шейки матки, а также рекомендации, выпущенные Американской ассоциацией кольпоскопии и цервикальной патологии.

Создание методологического подхода и разработка предложений для модернизации системы эпидемиологического надзора за РШМ базировались на исследованиях ведущих отечественных специалистов в области эпидемиологии (Черкасский Б.Л., Покровский В.И., Брико Н.И. и др.).

Молекулярно-биологический метод

В рамках исследования «случай-контроль» были сформированы и изучены выборки женщин с патологиями шейки матки различной степени тяжести. Всего 807 пациенток были распределены на группы в зависимости от ВПЧ-статуса и результатов цитологического и гистологического исследований, в зависимости от отсутствия или наличия неопластических изменений. Биологический материал собирали от пациенток, обратившихся с жалобами в лечебное учреждение к врачу — акушеру-гинекологу и проходивших профилактический медицинский осмотр в Центральной медицинской клинике СМД Перово и Федеральной многопрофильной сети «Клиника Фомина». Сведения о сформированных выборках приведены в Таблице №2.

Таблица №2 – Характеристика сформированных выборок для оценки влияния генетических факторов на развитие злокачественных новообразований шейки матки

Название выборки	Количество участниц	Средний возраст, лет	ВПЧ-тест	Результаты гистологии/цитологии
NILM	218 женщин	45±10	Отрицательный	NILM
ВПЧ+	172 женщины	34±11	Положительный на ВПЧ-ВКР	NILM
LSIL	102 женщины	35±9	Положительный на ВПЧ-ВКР	LSIL
HSIL	315 женщин	37±12	Положительный на ВПЧ-ВКР	HSIL

Выборка «NILM», включала женщин с ВПЧ-отрицательным статусом на протяжении 5 лет и использовалась в качестве контрольной группы. Выборка «ВПЧ+» состояла из женщин, инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), у которых отсутствовало прогрессирование до дисплазии какой-либо степени и наблюдалась элиминация вируса. Выборка «LSIL» включала женщин, инфицированных ВПЧ-ВКР, с развитием дисплазии легкой степени. Выборка «HSIL» состояла из женщин, инфицированных ВПЧ-ВКР, с дисплазией высокой степени или преинвазивным раком.

Для анализа распределения генетических рисков в популяции использовался биологический материал ДНК, экстрагированный из цельной венозной крови пациентов с неизвестными характеристиками по полу, возрасту и наличию заболеваний: 503 человека, посещавших центральную медицинскую клинику СМД Перово (НККДЦ).

Для оценки распределения генетических рисков у женщин с различным анамнезом по заболеваниям шейки матки использовался ДНК-материал, экстрагированный из соскобов слизистой оболочки цервикального канала (экзоцервикс и эндоцервикс).

Были разработаны методики, основанные на ПЦР, для детекции аллелей риска в девяти ОНП в семи генах: *rs1048943* в гене *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*, *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, *rs4646903* в *CYP1A1*.

Экстракция ДНК из образцов цельной крови и соскобов со слизистой оболочки цервикального канала (экзоцервикс и эндоцервикс), забранных в транспортно-фиксирующую среду для жидкостной цитологии BD SurePath (BD Diagnostics, США), проведена с использованием преципитационной и сорбционной методик с наборов «РИБО-преп» (№ ФСР 2008/03147 от 15.09.2008) и «АмплиСенс ДНК-сорб-Д» (№ РЗН 2015/3503 от 27.03.2019).

Статистический метод

В диссертационной работе был использован комплекс статистических подходов для прогнозирования и кластеризации и сравнения эпидемиологических показателей (линейная регрессия, аддитивная регрессионная модель, иерархическая кластеризация, критерий χ^2 Пирсона, Z-тест, критерий Манна–Уитни), оценки генетического риска (логистическая регрессия, расчет отношения шансов (ОШ), полигенный риск, график функции плотности распределения, расчет предельной ошибки выборки), оценки кумулятивного риска (ROC-кривая, AUC, чувствительность, точность, специфичность). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ в отсутствие необходимости поправки на множественные проверки гипотез. Коррекция вероятности ошибки первого рода проводилась методом Холма. Исходные данные подвергались сбору, обработке и систематизации в Microsoft Excel 2013. Визуализация и статистический анализ результатов были выполнены с использованием среды R и языка программирования Python.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровня и структуры заболеваемости раком шейки матки женского населения Российской Федерации

В период в 2007-2022 гг. заболеваемость РШМ носила волнообразный характер с тенденцией к устойчивому умеренному росту (Рисунок 1).

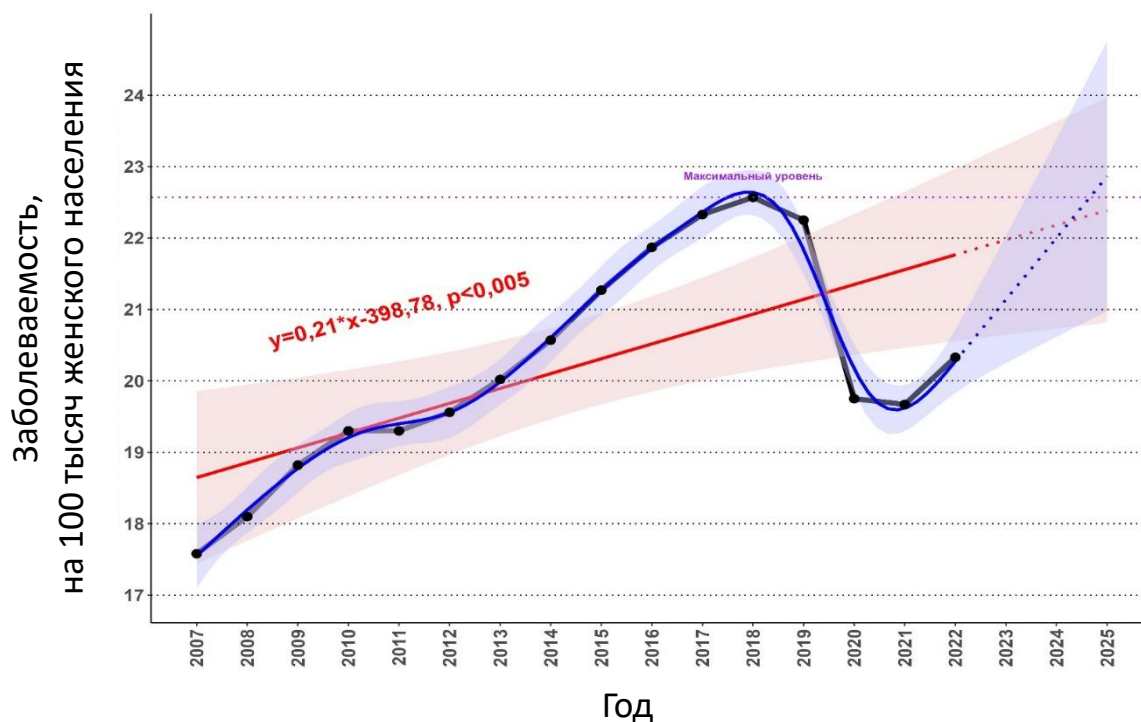


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости РШМ в Российской Федерации в 2007-2022 гг. и прогноз роста уровня заболеваемости до 2025 г.

С 2007 г. отмечался рост уровня заболеваемости, начиная с 17,58 случая на 100 тысяч женского населения до 22,57 случая (максимальный уровень за весь анализируемый период) в 2018 г. Средний темп прироста составил $2,30 \pm 1,13\%$ ($p < 0,0005$). Однако, начиная с 2019 г., заболеваемость РШМ постепенно снижалась, сохранив эту тенденцию до 2021 г. В этот период уровень заболеваемости снизился в 1,2 раза достигнув 19,6 случая на 100 тысяч женского населения в 2021 г. ($p < 0,0005$). Средний темп снижения составил $4,50 \pm 1,33\%$. Вероятно, это связано с влиянием пандемии COVID-19 на онкологические службы. В 2022 г. уровень заболеваемости увеличился до 20,33 случая на 100 тысяч женского населения ($p = 0,0035$). Значение коэффициента b составило 0,21 при уровне значимости $p < 0,005$. Данный результат подтверждает статистически значимый рост заболеваемости в анализируемый период. Коэффициент детерминации R^2 для линии тренда составил 0,43. Это относительно низкое значение, которое объясняется уже упомянутым снижением заболеваемости. Прогноз, полученный с помощью аддитивной модели, показывает, что заболеваемость вернется к допандемийному уровню не ранее 2025 г. В дальнейшем, вероятно, она также будет увеличиваться.

Анализ динамики уровня смертности от РШМ на 100 тысяч женского населения показывает волнообразный характер изменений с тенденцией к снижению показателя в последние годы. С 2007 по 2015 г. уровень смертности от РШМ на 100 тысяч женского населения увеличивался с небольшими колебаниями — от 8,08 до 8,44 случая на 100 тысяч населения. Средний темп прироста составил $0,56 \pm 1,92\%$ в год. Увеличение было

статистически значимым ($p < 0,001$). Однако, после 2015 г. уровень смертности начал снижаться в среднем на $2,0 \pm 1,9\%$ в год и достиг показателя 7,46 случаев на 100 тысяч женского населения в 2021 г. Это снижение также было статистически значимым ($p < 0,001$). В 2022 г. уровень смертности увеличился до 7,79 случая на 100 тысяч женского населения, но при этом статистически незначимо ($p > 0,05$).

Анализ возрастной структуры заболеваемости РШМ за период 2007–2022 гг., показал, что наиболее заметные изменения произошли в возрастных группах 25–29, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 60–64 и 75–79 лет. В этих группах доля заболевших изменилась в среднем на 2%. А конкретно, в 2022 г. наблюдалось статистически значимое увеличение ($p < 0,005$) доли заболевших РШМ в возрастных группах 60–64 лет (на 5%), 40–44 лет (на 4%) и 35–39 лет (на 3%) по сравнению с 2007 г. Одновременно статистически значимо снизилась доля больных РШМ в возрастных группах 25–29 лет (на 2%), 45–49 лет (на 2%), 50–54 лет (на 3%) и 75–79 лет (на 2%). В 2007 г. большинство случаев РШМ были выявлены у женщин в возрасте 45–49 лет (12,1%). К 2022 г. основная доля пациенток с этим заболеванием сместилась в более молодую возрастную группу — 40–44 года (13,7%), что свидетельствует о негативной тенденции к омоложению опухоли. При этом почти половина всех случаев РШМ ($47,02 \pm 0,60\%$) диагностируется у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет).

Разработка методик на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения генетической предрасположенности к раку шейки матки

В рамках диссертационной работы был разработан комплекс молекулярно-биологических методик, основанных на ПЦР в режиме реального времени для определения аллелей, ассоциированных с риском развития РШМ, в следующих полиморфизмах: *rs1048943* в гене *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*, *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, *rs4646903* в *CYP1A1*. Выбор генетических маркеров осуществлялся на основе анализа литературных источников, включающих исследования типа «случай–контроль», и исследований полногеномного поиска ассоциаций. Применение методик на биологических образцах позволяет определять генотип пациента для каждого генетического полиморфизма (Рисунок 2).

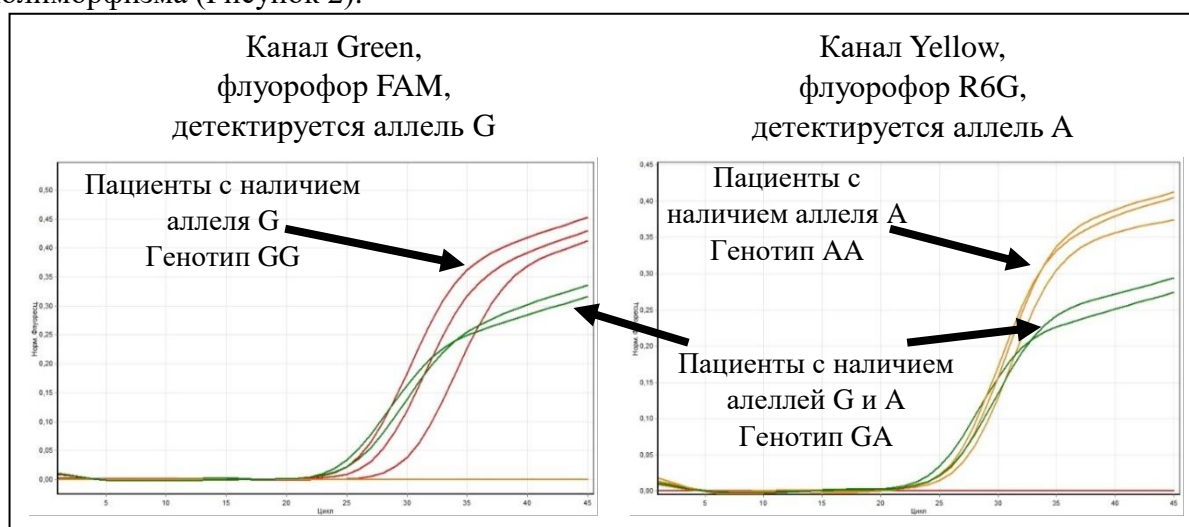


Рисунок 2 – Пример использования методики для определения генотипа в полиморфном локусе под номером *rs55986091* в гене *HLA-DQB1* на приборе Rotor-Gene Q

Результаты использования методик интерпретируются следующим образом если для исследуемого образца ДНК регистрируется флуоресцентный сигнал по каналу FAM и отсутствует сигнал по каналу R6G, то пациент имеет гомозиготный генотип по референсному аллелю; если регистрируется сигнал по каналу R6G и отсутствует сигнал по каналу FAM, то пациент имеет гомозиготный генотип по альтернативному аллелю, если наблюдаются сигналы по обоим каналам (FAM и R6G), то пациент имеет гетерозиготный генотип.

Разработанные методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени, были протестированы на 50 образцах ДНК, экстрагированных из цельной венозной крови пациентов. Результаты методик были подтверждены секвенированием по Сэнгеру и пиросеквенированием. Методики позволяют с высокой специфичностью и точностью определять аллели, ассоциированные с риском развития патологий шейки матки у пациенток.

Выявление групп риска заболевания на основе распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с раком шейки матки

Выборки «NILM», «ВПЧ+», «LSIL» и «HSIL» были протестированы с использованием разработанных методик для выявления аллелей, ассоциированных с РШМ, в девяти полиморфизмах: *rs10175462*, *rs138446575*, *rs1801133*, *rs1048943*, *rs4646903*, *rs73728618*, *rs2516448*, *rs55986091*, *rs9271898*.

Для трех полиморфизмов — *rs2516448* в гене *MICA*, *rs55986091* в гене *HLA-DQB1* и *rs9271898* в гене *HLA-DQA1* — в результате применения разработанных методик были получены статистически значимые различия в частоте аллелей между проанализированными выборками (Рисунок 3).

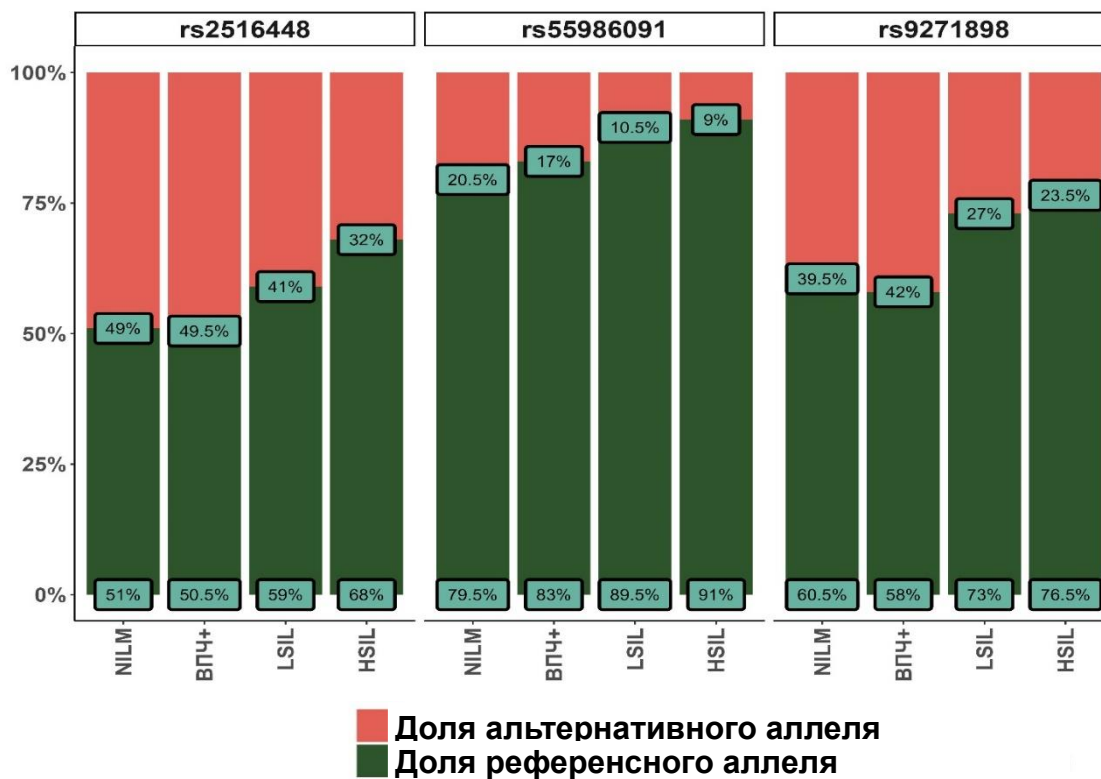


Рисунок 3 – Распределение аллелей между выборками пациенток с различным анамнезом по ВПЧ и дисплазией разной степени

Для полиморфизма *rs2516448* в гене *MICA* было выявлено, что частота альтернативного аллеля снижается в зависимости от степени тяжести заболевания. Выборки «ВПЧ+» и «NILM» статистически значимо ($p < 0,005$) отличались по частоте альтернативного аллеля от выборки «HSIL».

Аналогичная ситуация наблюдалась и при анализе распределения аллелей между выборками в полиморфизме *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*, хотя и с меньшей выраженностью эффекта. Частота альтернативного аллеля также снижалась с увеличением тяжести заболевания. Выборка «ВПЧ+» и «NILM» достоверно отличались от «HSIL» ($p < 0,005$). Кроме того, выборки «NILM» и «ВПЧ+» значительно отличались от «LSIL» ($p < 0,005$ и $p = 0,03$ соответственно).

Наиболее заметные различия были выявлены при анализе распределения аллелей в полиморфизме *rs9271898* гена *HLA-DQA1*. Группы «ВПЧ+» и «NILM» значительно отличались от группы «HSIL» ($p < 0,005$). Также были обнаружены значительные статистические различия между группами «ВПЧ+» и «NILM» и группой «LSIL» ($p < 0,005$).

Для расчета суммарного генетического риска были использованы данные ОШ, полученные в ходе анализа данных литературы для шести полиморфных вариантов. Для трех маркеров: *rs55986091*, *rs2516448* и *rs9271898*, ОШ были скорректированы на основе полученных результатов у пациенток с различным анамнезом по ВПЧ и степени дисплазии. Рассчитанное распределение риска значительно различалось между выборками «ВПЧ+» и «HSIL» ($p < 0,0001$) (Рисунок 4).

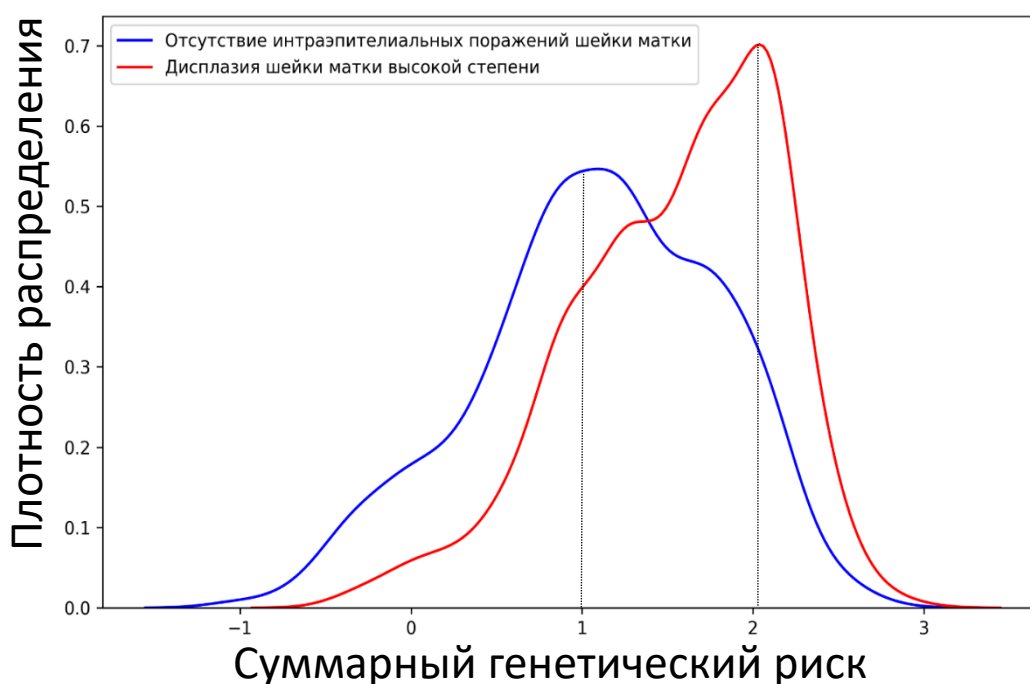


Рисунок 4 – Плотность распределения суммарного генетического риска между пациентками из выборок «ВПЧ+» и «HSIL»
«ВПЧ+» — голубая линия; «HSIL» — красная линия

На основании полученных результатов распределения риска были определены следующие границы: если сумма натуральных логарифмов меньше 1, генетический риск для пациентки считается низким; от 1 до 2 — средним; выше 2 — высоким.

Таким образом, применение методик позволяет для каждой пациентки: провести ПЦР-тестирование, определить генотип в генетических полиморфизмах, спомощью

математической модели рассчитать суммарный генетический риск и определить пациентку в одну из групп в зависимости от уровня данного риска.

Разработка и пути модернизации системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки

Анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей регистрацию злокачественных новообразований шейки матки, а также систему профилактических мероприятий показал, что, в настоящее время, эпидемиологический надзор за РШМ не регламентирован как единая система слежения за данной патологией. Несмотря на проведение мероприятий мониторинга случаев заболевания, качества оказания онкологической помощи, в настоящее время не проводится эпидемиологический анализ полученных данных, следовательно, профилактические мероприятия по РШМ реализуются не в полном объеме. Существующая законодательная база для принятия управленческих решений в зависимости от эпидемиологического прогноза позволяет регионам России корректировать коэффициенты дифференциации, которые определяют объем бесплатной медицинской помощи для граждан, учитывая особенности своего региона. Эти особенности включают уровень и структуру заболеваемости, долю пациенток, выявленных на поздних стадиях, а также возрастной состав населения. Таким образом, существует возможность адаптировать стратегию профилактических мероприятий в зависимости от конкретной ситуации в регионе. Однако, существуют определенные проблемы, которые препятствуют оптимизации эпидемиологического надзора за РШМ в качестве единой системы: отсутствуют законодательные акты, регламентирующие передачу информации от региональных регистров на федеральный уровень; отсутствуют нормативные акты, которые бы установили единый стандарт сбора данных в региональных раковых регистрах; отсутствует автоматизированная система по сбору, учету и анализу поступающей информации о новообразованиях шейки матки.

Показано, что в рамках эпидемиологического надзора за РШМ в единой системе управления заболеваемостью должны быть реализованы информационная и аналитическая подсистемы. Информационная подсистема включает в себя совокупность мониторингов, направленных на сбор информации из различных источников. Это может быть мониторинг заболеваемости и смертности от РШМ, мониторинг распространения ВПЧ, вакцинации против ВПЧ среди групп риска, генетического тестирования населения на предрасположенность к РШМ, численности и структуры женского населения в регионе, объема и качества скрининговых мероприятий, состояния онкологической помощи.

Аналитическая подсистема позволяет выполнить оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости и смертности от РШМ, выявить группы риска и оценить уровень индивидуального риска развития РШМ, а также выявить регионы с риском ухудшения эпидемиологической ситуации.

Собранные данные помогут исполнительной власти в регионах в рамках управленческой подсистемы скорректировать коэффициенты дифференциации, определяющие объем бесплатной медицинской помощи, и экономически обосновать их изменение. Кроме того, это позволит изменить стратегию профилактических мероприятий.

В ходе исследования было установлено, что использование данных о распределении ВПЧ с высокой точностью позволяет прогнозировать дисплазию шейки матки высокой степени у пациенток, инфицированных ВПЧ. Точность прогноза составила 70%, что свидетельствует о высокой прогностической ценности модели, основанной на данных о ВПЧ. Однако, показано, использование данных о ВПЧ и о генетическом риске совместно,

увеличивает точность прогноза развития дисплазии высокой степени у пациенток, инфицированных ВПЧ, до 82%. Это указывает, что совместный анализ данных о ВПЧ и генетическом риске дает более точный прогноз, чем расчет для каждого предиктора по отдельности.

Исходя из полученных данных, в рамках диссертационной работы предложена оптимизация стратегии профилактических мероприятий в зависимости от уровня генетического риска.

Более конкретно, изменения в системе профилактических осмотров для женщин в возрасте от 21 до 24 лет с высоким генетическим риском (суммарный генетический риск выше двух) должны включать ежегодное прохождение цитологического исследования. Дальнейшие действия будут зависеть от результатов этого исследования и полностью регламентированы клиническими рекомендациями (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Стратегия проведения профилактических мероприятий для женщин в возрасте 21-29 лет с учетом генетического риска

Женщинам в возрасте от 25 до 65 лет с высоким суммарным генетическим риском, рекомендуется ежегодно проходить котестирование. Если в мазке будут обнаружены изменения или ВПЧ-тест будет положительным, рекомендуется выполнить иммуноцитохимию. В зависимости от результатов теста может потребоваться кольпоскопия или повторное котестирование через год. Для женщин с популяционным генетическим риском скрининговые мероприятия полностью регламентированы клиническими рекомендациями (Рисунок 6).

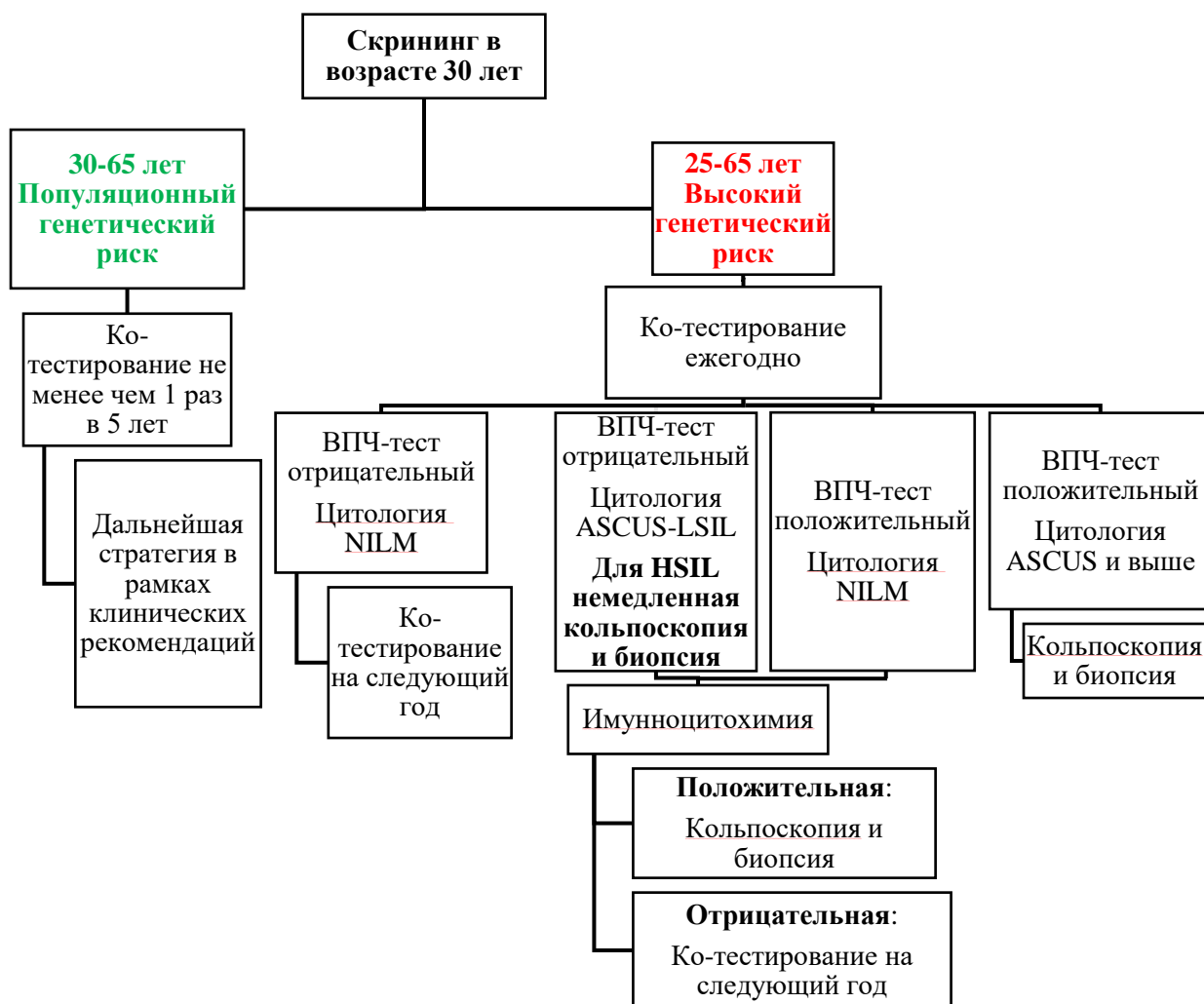


Рисунок 6 – Стратегия проведения профилактических мероприятий для женщин в возрасте 30-65 лет с учетом генетического риска

Данная стратегия в перспективе увеличит эффективность выявления предраковых заболеваний в группах риска и позволит снизить заболеваемость инвазивным РШМ и смертность от данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Многолетняя динамика уровня заболеваемости РШМ среди женского населения Российской Федерации характеризовалась тенденцией к устойчивому умеренному росту с 17,58 (2007 г.) до 22,57 случая (2018 г.) на 100 000 женского населения ($p < 0,0005$) с периодами спада до 19,6 ($p < 0,0005$) в 2019–2021 гг. В 2022 г. уровень вновь увеличился до 20,33 ($p = 0,0035$). Динамика смертности от РШМ в анализируемый период носила однотипную тенденцию волнообразного роста с 8,08 (2007 г.) до 8,44 на 100 тысяч женского населения (2015 г., $p < 0,001$), за которой следовал устойчивый нисходящий тренд до 7,46 случая на 100 тысяч женского населения к 2021 г. ($p < 0,001$) с ростом показателя до 7,79 на 100 тысяч населения в 2022 г. Возрастной пик в структуре заболеваемости РШМ в течение 16-летнего периода сместился от наибольшего числа регистрируемых случаев в группе женщин 45–49 лет (12,1% в 2007 г.) к группе 40–44 лет (13,7% в 2022 г.), свидетельствуя о негативной тенденции к омоложению патологии. При этом почти половина всех случаев РШМ ($47,02 \pm 0,60\%$) диагностируется у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет).

2. Разработаны девять методик на основе метода ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации для качественного определения генотипов в полиморфизмах: *rs1048943 (CYP1A1)*, *rs55986091 (HLA-DQB1)*, *rs138446575 (TTC34)*, *rs2516448 (MICA)*, *rs9271898 (HLA-DQA1)*, *rs73728618 (HLA-DQA1)*, *rs10175462 (PAX8)*, *rs1801133 (MTHFR)*, *rs4646903 (CYP1A1)*. Методики показали 100% точность в сравнении с референсным методом прямого секвенирования по Сэнгеру, расхождений по результатам сравнительного анализа не было обнаружено.

3. В результате применения разработанных методик для детекции полиморфных локусов, ассоциированных с РШМ, выявлена статистически значимая корреляция между тремя вариантами генов и развитием интраэпителиальных поражений высокой степени выраженности у пациенток, инфицированных ВПЧ: *rs55986091 (HLA-DQB1)*, *rs2516448 (MICA)* и *rs9271898 (HLA-DQA1)*. У пациенток с ВПЧ, имеющих гомозиготные генотипы по референсным аллелям в данных полиморфных локусах, шансы развития данной патологии возрастают в 2,22, 3,69 и 4,00 раза соответственно ($p < 0,001$). По результатам применения методик была разработана математическая модель оценки полигенного риска для определения уязвимых групп населения к развитию дисплазии высокой степени при ВПЧ-инфицировании. Установлено, что суммарный генетический риск, вычисленный с помощью данной формулы, статистически значимо различается ($p < 0,001$) среди пациенток с ВПЧ без неопластических изменений и с ВПЧ и дисплазией высокой степени (HSIL).

4. В целях совершенствования системы эпидемиологического надзора за РШМ были определены и научно обоснованы ее составляющие, включающие вирусологический мониторинг ВПЧ, сведения о заболеваемости и смертности от РШМ и иммунизации групп риска, объемах и качестве онкологической помощи и вторичной профилактики, а также сбор данных о генетических рисках тестирования с целью определения уязвимых групп населения. Разработана риск-ориентированная стратегия скрининговых мероприятий, основанная на оценке факторов наследственной предрасположенности и направленная на повышение точности диагностики и раннее выявление предраковых состояний, которая предполагает более частое проведение профилактических осмотров и использование дополнительных морфологических методов исследования для женщин с высокой генетической предрасположенностью к развитию раковых патологий шейки матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для разработки системы эпидемиологического надзора за РШМ рекомендуется совершенствование структуры Федерального ракового регистра путем унификации и стандартизации данных регистрации злокачественных новообразований в соответствии с международными стандартами ВОЗ для раковых регистров, а также оптимизации нормативно-правовой документации (приказов Минздрава России от 23.12.1996 г. № 420 «О создании Государственного ракового регистра» и 19.04.1999 г. № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра»). Это позволит:

- установить порядок передачи информации от региональных регистров на федеральный уровень;
- создать автоматизированную систему сбора информации о злокачественных новообразованиях;
- разработать и внедрить нормативно-правовые акты в практику здравоохранения, которые бы регламентировали единый стандарт сбора данных в региональных раковых регистрах.

Рекомендуется реализовать функции Федерального ракового регистра в вертикально интегрированной медицинской информационной системе (ВИМИС). Такая интеграция

позволит совершенствовать межведомственное взаимодействие и ускорит передачу информации между разными службами и ведомствами. В рамках данной системы эпидемиологический надзор за РШМ обеспечит сбор информации из различных источников и проведение анализа в части:

- заболеваемости и смертности от РШМ;
- мониторинга распространения ВПЧ;
- вакцинации против ВПЧ среди групп риска;
- генетического тестирования населения на предрасположенность к РШМ;
- численности и структуры женского населения в регионе;
- объема и качества скрининговых мероприятий;
- состояния онкологической помощи.

В дальнейшем информация будет анализироваться и использоваться для реализации системы профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости данной патологией.

Практическому здравоохранению рекомендуется использовать риск-ориентированную систему скрининговых мероприятий в зависимости от факторов наследственной предрасположенности:

- определять генетический риск развития дисплазии высокой степени у пациенток;
- с 21 года до 24 лет проводить выявленным группам риска ежегодное цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала на наличие атипичных клеток;
- с 25 лет переводить данных пациенток на ежегодное обследование, включающее в себя тестирование на наличие ВПЧ и цитологическое исследование мазков. В случае получения аномальных результатов одного из тестов, необходимо использовать дополнительные методы диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

- Исследование новых генетических маркеров, ассоциированных с развитием РШМ, и их апробация на выборках из российской популяции.
- Оценка распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с РШМ, среди населения субъектов Российской Федерации, в том числе в различных этнических группах.
- Разработка математических моделей для прогнозирования дисплазии высокой степени с учетом данных о типе ВПЧ, результатах цитологического исследования и уровня генетического риска, с последующим внедрением их в виде программ для ЭВМ и других электронно-вычислительных устройств.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор / М. А. Винокуров, К. О. Миронов, В. И. Корчагин, А. А. Попова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 353-361. – DOI 10.36233/0372-9311-251. – EDN MDMFAE.**
2. Анализ генетических полиморфизмов, ассоциированных с раком шейки матки / **М. А. Винокуров, К. О. Миронов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 28–30 марта 2022**

года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. – С. 38.

3. Ассоциация полиморфного варианта rs2910164 miRNA-146a с раком шейки матки: мета-анализ / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов // Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты : Материалы симпозиума в рамках XVII (XLIX) Международной научной конференции студентов и молодых ученых "Образование, наука, инновации: вклад молодых исследователей", Кемерово, 20–21 апреля 2022 года. Том Выпуск 23. – Кемерово: Кемеровский государственный университет, 2022. – С. 268-271.

4. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов, Э. А. Домонова [и др.] // Неделя науки - 2022 : материалы Международного молодежного форума, Ставрополь, 28 ноября – 02 декабря 2022 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2022. – С. 243-245.

5. Разработка методики определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с раком шейки матки / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022 : Сборник материалов конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2022 года. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. – С. 184-185.

6. Генетическая предрасположенность к заражению вирусом папилломы человека и развитию рака шейки матки в российской популяции: исследование случай-контроль / **Винокуров М. А.**, Миронов К. О., Домонова Э. А., Романюк Т. Н., Попова А. А. // В книге: Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения". Сборник тезисов конференции. Москва, 2022. – С. 13-14.

7. The genetic variant rs55986091 HLA-DQB1 is associated with a protective effect against cervical cancer / **М. А. Vinokurov**, К. О. Mironov, E. A. Domonova [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1207935.

8. Роль вируса папилломы человека возможно высокого канцерогенного риска в развитии злокачественной патологии шейки матки: систематический обзор и мета-анализ / **Н. А. Виноградова**, Э. А. Домонова, **М. А. Винокуров**, А. А. Попова // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 106-114.

9. Сравнение методов прогнозирования генетических рисков развития рака шейки матки / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены : Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года. – Нижний Новгород: Медиаль, 2023. – С. 31-35.

10. Генетические риски, ассоциированные с развитием рака шейки матки / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов, Э. А. Домонова [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – С. 241-242.

11. Сравнение методов машинного обучения для прогнозирования риска развития рака шейки матки на основе генетической предрасположенности / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов, Э. А. Домонова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 77-82.

12. Разработка прогностической модели развития рака шейки матки с использованием генетических факторов / **М. А. Винокуров**, К. О. Миронов, В. Г. Акимкин // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024 : Сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 16–17 апреля 2024 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 181-182.

13. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia using cervical cytology, HPV type and genetic predisposition data / A. Minaeva, A. Chaikovic, **M. Vinokurov**, G. Leshkina // 36th International Papillomavirus Conference (IPVC 2024) : Abstracts e-book, Edinburgh, UK, 12–15 ноября 2024 года. – Edinburgh, UK: Без Издательства, 2024. – P. 1031-1032.

14. Рак шейки матки в Российской Федерации. Заболеваемость, смертность и эффективность профилактических мероприятий: ретроспективный эпидемиологический анализ / М. А. Винокуров, Г. В. Лешкина, В. Г. Акимкин // Медицинский алфавит. – 2024. – № 31. – С. 7-13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИМИС — вертикально интегрированная медицинская информационная система

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ — вирус папилломы человека

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОШ — отношение шансов

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РШМ — рак шейки матки

ASCUS — Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения)

CIN — Cervical Intraepithelial Neoplasia (Цервикальная интраэпителиальная неоплазия)

HSIL — High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (плоскоклеточная интраэпителиальная дисплазия высокой степени)

LSIL — Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (плоскоклеточная интраэпителиальная дисплазия низкой степени)

NILM — Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (негативный для интраэпителиальной или злокачественной патологии)