

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
Федеральное бюджетное учреждение науки
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ»
(ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор,
Акимкин Василий Геннадьевич

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Эпидемиология и патогенез рака шейки матки	19
1.2. Факторы риска рака шейки матки	24
1.3. Генетические факторы и наследственность	28
1.4. Эпидемиологический надзор за раком шейки матки	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ...	57
3.1. Динамика уровня заболеваемости, смертности, летальности и факторов эффективности вторичной профилактики рака шейки матки на территории Российской Федерации. Краткосрочные прогнозы динамики данных показателей	57
3.2. Кластеризация показателей заболеваемости раком шейки матки в регионах Российской Федерации и анализ факторов, характеризующих состояние онкологической помощи.	79
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ	87
ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОСНОВЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....	97
5.1. Анализ распределения генетического риска в российской популяции.....	97
5.2. Оценка вклада наследственности в развитие дисплазий шейки матки различной степени у ВПЧ-инфицированных пациенток	108

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ПУТИ МОДЕРНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ	120
6.1. Эпидемиологический надзор за онкологическими новообразованиями ...	120
6.2. Разработка и пути модернизации системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки	134
6.3. Использование риск-ориентированного генетического тестирования в эпидемиологическом надзоре за раком шейки матки	138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	153
ВЫВОДЫ	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) остаётся серьёзной глобальной проблемой, занимая третье место в мире среди всех онкологических новообразований по распространённости 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 [93].

В России уровень заболеваемости РШМ составляет 24 случая на 100 тысяч женского населения, что является самым высоким показателем в Европе [93]. С 2009 по 2019 г. заболеваемость увеличивалась, но годы пандемии привели к её временному снижению из-за ограниченного доступа к медицинским услугам [16]. Однако в 2022 г. снова отмечен рост случаев, что указывает на важность профилактики и ранней диагностики РШМ [17]. Ежегодно от РШМ умирают около 6 тысяч женщин. Показатель смертности в 2019 г. составил 8,12 случая на 100 тысяч населения [16]. 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 [27].

ВПЧ является основным этиологическим агентом РШМ. Он проникает в базальные клетки, вызывая персистирующую инфекцию [94]. 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 [86, 106].

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 [79, 111].

Переход от нормального эпителия к инвазивному раку обычно проходит через следующие стадии: LSIL (дисплазия лёгкой степени), HSIL (дисплазия тяжёлой степени), а затем инвазивный рак. Раннее выявление и лечение LSIL и HSIL могут предотвратить развитие инвазивного рака [73, 116, 120].

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 [28, 73, 116, 120].

Такой прогресс часто ассоциирован с комбинацией сопутствующих факторов риска. Основные факторы риска включают половые инфекции, оральные контрацептивы, курение и сексуальное поведение (количество партнёров и раннее начало половой жизни) и некоторые высококанцерогенные типы ВПЧ. ВИЧ увеличивает риск РШМ, снижая иммунный ответ и усиливая онкогенность ВПЧ. Эффективная стратегия управления рисками должна учитывать эти факторы для профилактики и лечения [27, 105, 110, 121, 122, 128].

Вопрос о роли наследственности в развитии РШМ всё ещё недостаточно изучен, хотя её важность признаётся. Генетические факторы включают герминальные мутации и полиморфизмы, которые могут быть связаны с предрасположенностью к заболеванию, но проявляются с разной частотой [2, 6].

Важным аспектом является изучение генов иммунного ответа и механизмов канцерогенеза, таких как гены главного комплекса гистосовместимости и супрессоров опухолей [75, 81, 91, 101, 114, 126].

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 подчёркивают значимость генетического вклада в заболевание. Систематическое исследование генетических вариаций необходимо

для понимания молекулярных основ развития РШМ и разработки стратегий эпидемиологического надзора [5, 76, 89, 97, 103].

Комплексная система эпидемиологического надзора за РШМ, направленная на оптимизацию и эффективность профилактических мероприятий, в настоящее время в Российской Федерации отсутствует [60].

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 [19, 27, 125].

В России текущая стратегия скрининга сталкивается с трудностями охвата и периодичности [19]. В других странах организованные программы скрининга охватывают более 70% женщин [54]. 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. 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 [125].

В то же время у 30% женщин инвазивный рак может быть диагностирован даже при проведении регулярных профилактических осмотров [19]. 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

рisku 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 [40].

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 [19, 125]. 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. [27], также предписывают собирать анамнез о факторах риска, таких как раннее начало половой жизни, многочисленные и частые смены половых партнёров, курение, сопутствующие половые инфекции, многоплодные беременности и роды [110]. Наследственность также является фактором риска для РШМ [5, 81, 91, 101, 114, 126].

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 [119].

При этом на сегодняшний день уже определены рекомендации для имплементации таких методик в клиническую практику [119]:

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 распространённости 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 остаётся 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 подъёма 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 четырёх регионах медиана заболеваемости в 2 раза выше, чем по стране в целом: 29,28 (95% 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 расчёта 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 её 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 учётом 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 подчёркивает 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 расчёта 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. Проведён 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, провёл 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 проведённой 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 работы

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 молодёжный 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 завершённой 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 объём 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и патогенез рака шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой серьёзную глобальную проблему общественного здравоохранения, занимая третье место по распространённости среди женщин репродуктивного возраста (15–49 лет). Согласно данным международного ракового регистра [95], в 2022 г. было зарегистрировано почти 700 тысяч новых случаев. Этот вид рака также характеризуется высоким уровнем смертности, превышающим 300 тысяч случаев ежегодно, с наиболее высокими показателями смертности в странах Африки и Юго-Восточной Азии из-за ограниченной доступности диагностики и лечения [79].

Пять стран с наибольшей заболеваемостью в 2022 г. среди женщин репродуктивного возраста, по данным международного ракового регистра, включают Королевство Свазиленд (85 случаев на 100 тысяч населения), Республику Малави (72 случая), Королевство Лесото (55 случаев), Народную Республику Мозамбик (53 случая) и Республику Гвинея (49 случаев). Все эти страны расположены на Африканском континенте [95].

В Российской Федерации РШМ является значимой проблемой, поскольку, по данным международного ракового регистра [95], заболеваемость составляет 24 случая на 100 тысяч женщин репродуктивного возраста, что является самым высоким показателем в Европе. В Азии схожий уровень заболеваемости наблюдается в Мальдивской Республике и Республике Индонезия (рисунок 1.1).

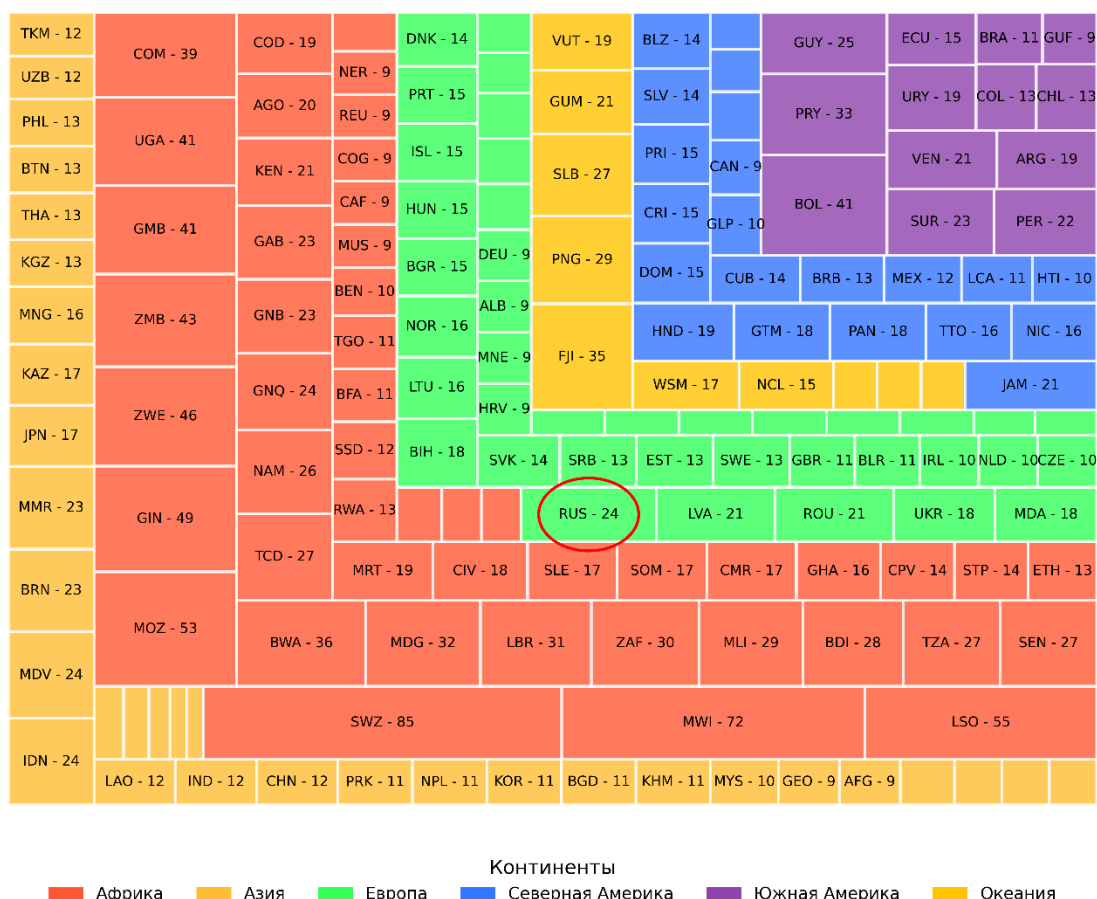


Рисунок 1.1 – Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ женщин репродуктивного возраста среди стран, сгруппированных по континентам, по данным международного ракового регистра, и место Российской Федерации (RUS) в сравнении с другими странами [95]

В 2022 г. РШМ в России занимал пятое место среди онкологических заболеваний у женщин [17]. С 2009 по 2019 г. показатель заболеваемости увеличился с 13,40 до 15,38 случая на 100 тысяч населения. В годы пандемии наблюдалось снижение заболеваемости, вероятно, в связи с ограничением доступа к медицинским обследованиям и профилактическим мероприятиям [16, 63]. Однако в 2022 г. вновь отмечен рост случаев РШМ, что подчеркивает необходимость усиления профилактических мер и ранней диагностики.

Несмотря на это, данные за предыдущие годы демонстрируют значительную эффективность системы раннего выявления данного заболевания. Анализ статистики показывает, что с 2009 по 2019 г. доля случаев РШМ,

диагностированных на I и II стадиях, увеличилась с 59,7 до 66,6% [20]. Это свидетельствует о повышении уровня осведомленности среди населения и улучшении доступа к скрининговым программам, таким как мазок по Папаниколау (ПАП-тест) и тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ), что способствует более раннему обнаружению заболевания и улучшению прогноза для пациенток [19].

Кроме того, удельный вес пациенток с впервые выявленным РШМ, диагностированным активно, увеличился в 1,5 раза — с 28,2 до 41,1% [20]. Это отражает усилия системы здравоохранения по внедрению более эффективных методов активного скрининга и повышению доступности медицинских услуг [19].

Показатель летальности в течение первого года после установления диагноза РШМ значительно снизился (с 18,1 до 13,5%), что указывает на улучшение качества лечения и последующего наблюдения за пациентами [20]. Современные терапевтические подходы в сочетании с эффективной ранней диагностикой сыграли ключевую роль в снижении смертности.

Общая летальность от РШМ снижалась и на 2019 г. составляла 3,2% [20]. Это указывает на то, что каждые три женщины из 100 заболевших умирают от этого заболевания. Данная статистика подчеркивает необходимость активизации усилий по улучшению доступа к диагностическим и лечебным мероприятиям.

Статистика смертности от РШМ подчеркивает актуальность исследований в данной области. Ежегодно около 6 тысяч женщин умирают от этого заболевания. В 2019 г. смертность достигла 8,12 случая на 100 тысяч населения [17].

ВПЧ является основным этиологическим агентом РШМ [27, 28]. Папилломавирусы обладают уникальным жизненным циклом, адаптированным к обновлению многослойного эпителия. Пролиферируют только базальные клетки, которые делятся симметрично (увеличивая количество базальных клеток) или асимметрично (одна из дочерних клеток покидает базальный слой и дифференцируется). Дифференцирующиеся клетки продвигаются вверх, приобретая специализированные свойства, пока не высвобождаются на поверхности. ВПЧ использует этот процесс, проникая в базальные клетки и

создавая персистирующую инфекцию. В процессе дифференцировки инфицированных клеток происходит синтез вирусной ДНК, вирионы формируются и освобождаются на поверхности эпителия [94].

Хроническая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ, к которым, по последним данным, относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82-й типы [86], приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина. Этот процесс является ключевым в развитии РШМ, поскольку нарушает регуляцию клеточного цикла. Интеграция представляет собой тупик для вируса, так как он теряет способность формировать небольшой кольцевой геном для упаковки и передачи новому хозяину [106].

Интеграция обычно приводит к нарушению регуляции экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7, что способствует клеточной пролиферации, отменяет контрольные точки клеточного цикла и вызывает прогрессирующую генетическую нестабильность [106]. Это дает клеткам преимущество в избирательном росте и способствует онкогенной прогрессии. Белки E6 и E7, кодируемые ВПЧ, являются онкопротеинами, играющими ключевую роль в процессе канцерогенеза. E6 связывается с опухолевым супрессором p53, вызывая его деградацию, что приводит к потере контроля над клеточным циклом и апоптозом, вызывая неконтролируемое деление клеток. Белок E7 взаимодействует с ретинобластомным белком (pRb), нарушая его функцию в контроле клеточного цикла, что способствует злокачественной трансформации клеток [106].

Известно, что многие виды рака, ассоциированные с ВПЧ, содержат интегрированную вирусную ДНК, однако это не всегда так. Раковые заболевания, вызванные ВПЧ, могут включать как интегрированную, так и внехромосомную вирусную ДНК или их комбинацию. Интеграция ВПЧ может быть также обнаружена в предраковых поражениях, и по мере прогрессирования к инвазивному раку процент клеток с интегрированным вирусом увеличивается [111]. В опухолях, в которых присутствует исключительно внехромосомная ДНК ВПЧ, вирусный геном часто приобретает генетические или эпигенетические изменения, нарушающие экспрессию генов E6 и/или E7. Интеграция ВПЧ

наблюдается в более чем 80% случаев ВПЧ-положительных РШМ. При этом она зафиксирована во всех случаях с 18 типов ВПЧ и в 76% случаев с 16 [79]. ВПЧ не обладает собственным ферментом для интеграции. Он использует реакцию репарации поврежденной ДНК хозяина для интеграции своей ДНК, целенаправленно действуя вблизи участков, чувствительных к репликационному стрессу [79].

Убиквитинирование и последующая деградация p53 в результате взаимодействия с E6, а также фосфорилирование белка pRb под действием E7, со временем вызывают предраковые изменения, такие как цервикальная интраэпителиальная неоплазия [114]. Эти изменения могут прогрессировать в инвазивный рак при отсутствии своевременной профилактики и лечения [27].

Переход от отсутствия интраэпителиальных поражений или злокачественного процесса (NILM) к инвазивному РШМ обычно включает последовательные изменения: нормальный эпителий → плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (LSIL) → плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (HSIL) → инвазивный рак. Однако прогрессия необязательна и зависит от различных факторов риска и иммунного ответа организма. Раннее выявление и лечение LSIL и HSIL могут предотвратить развитие инвазивного рака. Отсутствие интраэпителиальных поражений (NILM) указывает на норму. LSIL свидетельствует о лёгких аномалиях, чаще всего вызванных ВПЧ, и имеет доброкачественную природу. Хотя LSIL может регрессировать самостоятельно, в некоторых случаях требуется наблюдение. HSIL, напротив, указывает на более серьёзные клеточные изменения с высоким риском прогрессии в рак, требующие активного лечения. Инвазивный РШМ развивается, когда атипичные клетки проникают за пределы эпителия в окружающие ткани, требуя комплексного лечения, включая хирургическое вмешательство, радиотерапию и/или химиотерапию [27, 28].

1.2. Факторы риска рака шейки матки

Распространённость ВПЧ в популяции действительно высока, так как около 80% сексуально активных людей инфицируются одним из его высокоонкогенных типов в течение жизни. Однако не у всех инфицированных развивается РШМ [99]. Лишь у 2–3% пациенток [116] персистенция ВПЧ прогрессирует до LSIL. Дальнейшее прогрессирование до стадии HSIL наблюдается только у 8,7% женщин с LSIL [73]. В условиях отсутствия лечения около 20% пациенток с HSIL могут прогрессировать до инвазивного рака [120]. Таким образом, если дисплазия не будет обнаружена и пациентка не получит необходимого лечения в течение 15–20 лет, вероятность развития инвазивного РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ, составляет от 0,028 до 0,042%. Это указывает на то, что даже при заражении вирусом высокого онкогенного риска вероятность развития РШМ крайне мала. Существует множество факторов риска, которые необходимо выявлять и устранять для дальнейшего снижения вероятности развития этого заболевания [110].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют четыре основные группы факторов риска, которые оказывают значительное влияние на здоровье человека:

- 1) факторы, связанные с образом жизни;
- 2) факторы окружающей среды;
- 3) наследственность;
- 4) состояние системы здравоохранения.

Факторы, связанные с образом жизни, состоянием системы здравоохранения и наследственностью, играют ключевую роль в патогенезе РШМ. Недавние исследования выявили ряд негенетических факторов риска, включая длительное использование оральных контрацептивов, пассивное курение, воздействие домашнего загрязнения воздуха и инфекцию *Trichomonas vaginalis* [122]. Применение оральных контрацептивов, особенно в течение продолжительных периодов, коррелирует с повышенным риском РШМ. Метаанализ 14 исследований показал, что пассивное курение также является значимым фактором риска [121].

Восьми генотипам ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58) приписывают более высокий риск развития заболевания [105]. Согласно некоторым публикациям, высокие уровни меди в сыворотке крови у пациенток с РШМ могут свидетельствовать о повышенном риске заболевания [128]. Тем не менее результаты таких исследований варьируются.

Большой метаанализ обобщил данные 39 исследований [110], оценивающих негенетические факторы риска РШМ. Убедительные доказательства подтвердили связь между инфекцией *Chlamydia trachomatis*, применением оральных контрацептивов и повышенным риском заболевания. Также подтверждена ассоциация с курением. Шесть других факторов, включая использование внутриматочных спиралей, наличие эндометриоза и приём витаминов А и Е, получили значительные подтверждения как факторы, которые снижают риск РШМ [110].

Механизм, посредством которого *C. trachomatis* ассоциируется с РШМ, остается недостаточно изученным. Исследования показывают, что хроническая инфекция, вызванная *C. trachomatis*, может привести к длительному воспалению тканей шейки матки и, как следствие, к клеточным изменениям. Воспалительные процессы способствуют повреждению ДНК и снижению способности организма устранять поврежденные клетки, что создает благоприятные условия для действия онкогенных типов ВПЧ и повышает риск трансформации нормальных клеток в раковые [82].

Биологический механизм связи использования оральных контрацептивов с риском РШМ заключается в том, что эстрогены и прогестогены могут взаимодействовать с гормональными рецепторами, экспрессируемыми в ткани шейки матки, влияя на процесс инфицирования ВПЧ [102]. Другие исследования подтверждают эту ассоциацию: приём оральных контрацептивов повышает риск развития рака молочной железы и РШМ у ныне и недавно использовавших эти средства. Однако этот риск, судя по данным, уменьшается примерно через 5 лет после прекращения приёма, и рецидивов повышенного риска рака у ранее использовавших контрацептивы не наблюдается [102]. Согласно данным ВОЗ, у

женщин, принимавших оральные контрацептивы в течение 5–9 лет, риск развития РШМ почти в 3 раза выше, чем у тех, кто не использовал подобные препараты. Этот риск не меняется со временем и не зависит от возраста начала или прекращения приёма контрацептивов [84].

Известно, что курение связано с повышенным риском РШМ, но эту связь следует трактовать с осторожностью из-за ее возможной чрезмерной значимости. Ранее проводились многочисленные исследования, охватывающие все формы курения, включая активное, пассивное, и воздействие через сперму партнёра. Отмечена высокая частота злокачественных поражений у людей, подвергавшихся воздействию табака. Табачный дым действует как кофактор, влияя на сигнальные пути, связанные с развитием рака, и делает курящих женщин более уязвимыми к этому заболеванию [96].

Исследования показывают, что внутриматочная спираль и эндометриоз могут выступать в качестве защитных факторов против РШМ. В когортном исследовании, охватывающем 1867 женщин, была выявлена связь между использованием внутриматочной спирали и сниженным риском заболевания [115]. Использование внутриматочной спирали может снижать РШМ благодаря её возможному механизму действия. Спираль может вызывать местный иммунный ответ в шейке матки, благодаря тому что она создает физическое присутствие в матке, которое стимулирует защитные механизмы организма, что способствует уничтожению клеток, инфицированных ВПЧ — основным фактором риска РШМ. Кроме того, внутриматочная спираль стимулирует отторжение поверхностного слоя эндометрия, что может устранять клетки, которые могли бы стать злокачественными [115]. Эти эффекты в совокупности могут уменьшать вероятность развития рака.

Шведское когортное исследование показало снижение риска РШМ у женщин с эндометриозом [96]. Это может быть связано с тем, что частые гинекологические осмотры, проводимые при этом заболевании, способствуют более раннему выявлению возможных патологий, действуя как защитный фактор. Кроме частых гинекологических осмотров, существуют и другие гипотезы, почему эндометриоз

может снижать риск РШМ: эндометриоз может стимулировать иммунную систему, что потенциально снижает риск инфекций ВПЧ, связанных с РШМ; некоторые гормональные изменения, наблюдаемые у женщин с эндометриозом, могут влиять на развитие опухолей; лекарства, используемые для лечения эндометриоза, могут также иметь защитные свойства против развития злокачественных клеток [84]. Однако эти гипотезы требуют дальнейшего исследования и подтверждения.

Исследования, посвященные влиянию витамина А, каротина и витамина Е на риск развития РШМ, показывают неоднозначные результаты. Витамины А, а также каротиноиды (α -каротин, β -каротин и лютеин/зеаксантин), обладают антиоксидантными свойствами, что теоретически может способствовать снижению риска развития раковых заболеваний. Витамин Е, обладающий мощными антиоксидантными свойствами, играет потенциальную роль в предотвращении опухолевых процессов, в том числе в клетках шейки матки. Его механизм действия связан с ингибированием окисления клеточных белков и ДНК, что способствует защите клеточных структур от повреждений, вызванных активными формами кислорода [127]. Безусловные рекомендации по приёму этих витаминов в качестве профилактической меры против РШМ пока не установлены.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) существенно повышает риск развития РШМ, увеличивая его в 6 раз [88]. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ, снижает способность организма контролировать персистенцию и прогрессию ВПЧ, что является ключевым фактором канцерогенеза в шейке матки. Этот патогенетический механизм подчёркивает необходимость усиленного скрининга и профилактических мер у ВИЧ-инфицированных женщин.

Наиболее убедительным фактором риска является связь между сексуальным поведением и риском РШМ. Анализ популяционных данных свидетельствует о том, что такие аспекты сексуальной жизни, как количество сексуальных партнёров и раннее начало сексуальной активности (до 15 лет), значительно коррелируют с повышенным риском как карциномы *in situ*, так и инвазивного РШМ [107]. На основании данных результатов предполагается, что наличие множественных

сексуальных партнёров может выступать в роли независимого фактора риска развития РШМ, даже с учётом широкого применения вакцин против ВПЧ.

Интеграция данных о факторах риска РШМ является центральным элементом в разработке стратегий ведения пациенток и управления заболеваемостью. ВИЧ-инфекция значительно увеличивает вероятность развития РШМ за счет снижения иммунной защиты и увеличения восприимчивости к онкогенным типам ВПЧ. Половые инфекции, например, хламидиоз, могут привести к воспалительным изменениям в цервикальном канале, что усугубляет риск развития злокачественных новообразований. Курение и приём оральных контрацептивов также увеличивают риск РШМ, повышая вероятность длительной инфекции ВПЧ и изменений в эпителии шейки матки. Кроме того, риск-зависимым фактором является сексуальное поведение, включая ранний возраст начала сексуальной активности и большое количество сексуальных партнёров, что увеличивает шансы на заражение ВПЧ [110]. Таким образом, всесторонний подход к управлению рисками РШМ требует учёта всех этих факторов для создания эффективной профилактической и терапевтической стратегии.

1.3. Генетические факторы и наследственность

Кроме вышеперечисленных факторов риска, на развитие РШМ также оказывает влияние наследственность. В генетике наследственность представляет собой процесс передачи генетической информации и проявления наследственных признаков от поколения к поколению через гены, расположенные на хромосомах в ДНК [2]. Этот процесс обуславливает как фенотипическое разнообразие, так и сохранение устойчивых биологических характеристик в популяциях [2].

Следует отметить, что в российской научной литературе используется терминология, отличная от принятой в международной практике, например, по версии Организации по геному человека [95], термины «мутация» и «полиморфизм» объединены под общим названием «генетические варианты». В

данной работе будет использоваться классическая терминология, применяемая в российских публикациях [2, 6], где:

- Мутации — это изменения в наследственном материале клетки, происходящие под влиянием различных внешних или внутренних факторов и встречающиеся в популяции с частотой менее 1%.
- Полиморфизмы — изменения в ДНК, которые встречаются более чем у 1% популяции и не возникают спонтанно, в отличие от мутаций. Полиморфизмы влияют на предрасположенность к заболеваниям, но не являются их непосредственной причиной.

При этом мутации и полиморфизмы классифицируются в зависимости от локализации и характера изменений.

Мутации делятся на:

- Соматические, которые возникают в соматических (не половых) клетках и не передаются потомству. Они часто индуцируют канцерогенез, поскольку могут накапливаться, приводя к неограниченному делению и образованию опухолей, например, связанных с конкретными раковыми образованиями.
- Герминальные — это врожденные изменения ДНК, или мутации зародышевой линии, присутствующие во всех клетках организма и затрагивающие половые клетки (яйцеклетки и сперматозоиды). Они могут передаваться из поколения в поколение и связаны с наследственными синдромами, увеличивающими риск рака. Наличие герминальных мутаций у родителей может существенно повысить риск рака у потомства [2, 6].

Полиморфизмы классифицируются на:

- Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) — наиболее распространенный тип, заключающийся в изменении одного нуклеотида в ДНК. ОНП могут влиять на эффект лекарств, метаболизм и чувствительность к заболеваниям.

- Инсерции и делеции — изменения, связанные с добавлением или удалением одного или нескольких нуклеотидов в структуре ДНК, что приводит к нарушению нормального считывания информации и образованию дефектных белков. Эти изменения также могут влиять на регуляцию генов и способствовать развитию заболеваний [2, 6].

Исходя из этой терминологии, наследственными факторами являются исключительно герминальные мутации и полиморфизмы. Главное отличие между ними — частота встречаемости в популяции. Международный термин «генетические варианты» недостаточно точно отражает смысл, объединяя соматические мутации и полиморфизмы [95].

Доказательство наследственной предрасположенности и генетического вклада в развитие РШМ обнаружено еще в 1959 г. Выявлен семейный случай неопластических изменений шейки матки у трех сестер [124].

Случай 1. У 38-летней пациентки в 1956 г. диагностировали боли в спине без значительных отклонений. В 1958 г. обнаружено предраковое состояние после диагностики эрозии шейки матки. Была выполнена модифицированная радикальная гистерэктомия, включая удаление матки и прилегающих тканей. Пациентка успешно восстановилась.

Случай 2. 37-летняя женщина обратилась после выкидыша с постоянным кровотечением. Цитологический анализ показал наличие внутренней карциномы шейки матки. Проведена вагинальная гистерэктомия, после которой пациентка быстро пошла на поправку.

Случай 3. В результате первых двух случаев обследовали 35-летнюю сестру, которая согласилась на цитологическое исследование. Диагностирован рак с более глубоким поражением стромы. Операция с сохранением яичников прошла успешно, обеспечив полное восстановление.

В одной зарубежной публикации были проанализированы случаи семейной заболеваемости РШМ в трёх семьях из Нидерландов, с акцентом на генетическую предрасположенность и клинические рекомендации. Исследование демонстрирует, что риск развития РШМ у дочерей и сестёр женщин с этим заболеванием

повышается в 1,5–2,3 раза. Например, в одной из семей пациентка была диагностирована с РШМ в возрасте 24 лет. Её бабушка и тётя также имели схожие диагнозы, что свидетельствует о возможной генетической связи [89].

В некоторых исследованиях рассматривалась семья, где также у трех сестер был РШМ. В публикации была выполнена попытка связать семейный случай РШМ с генами HLA-комплекса. Несмотря на отсутствие обычных эпидемиологических факторов риска, подозревалось некое генетическое взаимодействие. Хотя связь между *HLA* и РШМ в этой семье не была обнаружена, остается вероятность, что *HLA* могут выступать рецепторами для онкогенных вирусов. В данной семье генетическая предрасположенность всё еще учитывается, и планируется дальнейшее наблюдение за младшими сестрами [76].

На основании данных онкологического немецкого реестра, у 22% пациенток был зарегистрирован семейный случай РШМ. В 50% из этих случаев была поражена мать, а в 11% были выявлены злокачественные заболевания шейки матки у более чем одного родственника [97].

Исследования шведского онкологического реестра также демонстрируют семейную кластеризацию случаев рака. Отмечено, что у женщин в семьях, включая дочерей и сестер, относительный риск развития РШМ варьировался от 1,5 до 2,3. Этот уровень риска схож с семейным риском развития рака молочной железы, который обладает значительной генетической составляющей [103].

Данные о семейных случаях РШМ указывают на значительный генетический вклад в развитие этого заболевания. Изучение генетических аспектов РШМ с фокусом на анализе генов-кандидатов часто ограничено определёнными популяциями, соответственно, найденные генетические риски ассоциированы только с конкретными популяциями. Генетические факторы хозяина считаются важными в контексте онкологического ответа и восприимчивости к инфекциям ВПЧ. В этой связи, исследования преимущественно сосредоточены на генах, задействованных в механизмах иммунного ответа и канцерогенеза.

Среди исследованных генов были выявлены потенциальные варианты предрасположенности, в том числе в генах-супрессорах опухолей, таких как *TP53*

[70], и регуляторах, таких как *MDM2* [108], которые участвуют в контрольных путях клеточного цикла и репарации ДНК. Для генов *ATM*, *BRIP1*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCL*, *XRCC1* и *XRCC3* также исследуются их роль в поддержании геномной стабильности при персистенции ВПЧ [75, 81, 91, 98, 101, 126].

Анализы также охватывают гены иммунного ответа, которые могут оказывать влияние на взаимодействие вируса и хозяина. Эти гены включают *CD83* и *CTLA4*, участвующие в иммунной регуляции, а также секретируемые факторы, такие как фактор некроза опухоли альфа (*TNF- α*), интерлейкины, трансформирующий фактор роста бета (*TGF- β 1*) и гамма-интерферон (*IFN- γ*). Особое внимание уделяется их роли в иммунологическом контроле и ответе на ВПЧ-инфекцию [114].

Несмотря на значительные усилия, бо́льшая часть ассоциаций, выявленных в исследованиях генов-кандидатов, не подтвердилась в воспроизводимых исследованиях и не достигла статистически значимого уровня в крупных исследованиях «случай–контроль» или метаанализах, за исключением некоторых специфических аллелей *HLA*. Тем не менее современные технологические достижения, включая массовое параллельное секвенирование, расширили понимание генетических факторов риска с помощью исследований полногеномного поиска ассоциаций (GWAS). Эти результаты предоставляют более убедительные свидетельства генетической предрасположенности и углубляют понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе РШМ.

GWAS является наиболее эффективным методом при оценке генетической предрасположенности. Этот тип исследования позволяет анализировать геномные вариации на уровне всего генома и выявлять ассоциации между определенными полиморфизмами и заболеваниями [77].

Исследования GWAS, проведенные на больших когортах из биобанков, таких как Великобритания, Япония, Эстония и другие, становятся важным инструментом для количественной оценки риска заболевания. Они позволяют рассчитывать полигенные риски, определять генетическую корреляцию между признаками с

общими факторами окружающей среды и проверять причинно-следственные связи между воздействиями и исходами с помощью менделевской рандомизации [77].

Подход к исследованиям GWAS включает несколько ключевых этапов:

1. Отбор образцов. Для повышения статистической мощности исследования требуется большая выборка: как правило, от нескольких сотен до тысяч участников, которые могут различаться по состоянию здоровья (например, случаи и контрольные группы).

2. Генотипирование. Участники проходят генотипирование на биочипах, которые позволяют одновременно анализировать сотни тысяч генетических маркеров.

3. Статистический анализ. Используются статистические методы для сопоставления частот полиморфизмов в группе пациентов и контрольной группе. Это позволяет идентифицировать полиморфизмы, которые значительно ассоциированы с рассматриваемыми заболеваниями.

Объём выборки в исследованиях GWAS играет критическую роль в выявлении значимых ассоциаций. Как правило, для достижения статистической мощности требуется от 1000 до 10 000 и более человек в каждой группе. Большие выборки помогают уменьшить ошибки первого рода и обеспечивают более точные оценки.

Большое количество генетических маркеров, анализируемых совместно, требует статистической поправки на множественные тестирования, чтобы избежать ложных ассоциаций. Обычно используется пороговое значение p ниже 5×10^{-8} .

Некоторые исследования сосредоточиваются на инвазивном раке, другие рассматривают его преинвазивные формы. Несмотря на различие в популяциях, многие результаты исследований GWAS совпадают, что говорит об успешной репликации. Наиболее значимые варианты сосредоточены в локусе *HLA* на хромосоме 6p21.3. Другие устойчивые сигналы были выявлены на хромосомах 2q13 (ген *PAX8*), 5p15.33 (*TERT-CLPTM1L*) и 17q12 (*GSDMB*) [5].

Локус 6p21.3 (*HLA*) включает гены, важные для иммунной регуляции. Обнаружено несколько независимых сигналов, однако точные гены, лежащие в основе, остаются неясными. Локусы на 17q12 (*GSDMB*), 2q13 (*PAX8*) и 5p15.33 (*CLPTMIL*) требуют дальнейшего изучения [5].

В дальнейшем необходимо провести оценку распространённости выявленных вариантов и связанных с ними генетических особенностей в российской популяции для использования в системе эпидемиологического надзора, основанного на оценке риска.

1.4. Эпидемиологический надзор за раком шейки матки

Эпидемиологический надзор за РШМ как единая система комплексного наблюдения для оптимизации и повышения эффективности профилактических мер в настоящий момент отсутствует [60, 61]. Оценка заболеваемости РШМ осуществляется на основе данных Росстата, но объём профилактических мер, таких как скрининг, не согласован с фактическим уровнем заболеваемости. Охват скринингом в России отличается в зависимости от региона и остается недостаточным, составляя около 30% [19]. Это указывает на то, что меньше половины граждан имеет доступ к необходимым обследованиям и своевременной медицинской помощи. Существует необходимость увеличения охвата, чтобы обеспечить более широкий доступ к раннему выявлению и лечению заболеваний. Скрининг онкологических болезней играет ключевую роль в профилактике рака, где вторичная и ранняя диагностика могут существенно повлиять на исходы лечения. Он позволяет выявлять рак на ранних стадиях, что делает лечение более успешным и менее затратным. Основное преимущество скрининга заключается в снижении смертности за счет раннего выявления, позволяющего начать лечение на ранних стадиях болезни. Однако необходимо учитывать возможные негативные эффекты, такие как субъективный дискомфорт, ложноположительные результаты, и связанные с этим риски избыточного лечения. Для минимизации вреда и увеличения пользы от скрининга требуется тщательная организация программы:

контроль качества процедур, система маршрутизации пациенток, создание базы данных для отслеживания результатов и лечения. Также важна экономическая оценка программ для оптимального распределения ресурсов здравоохранения [24, 30, 49].

Разделение на организованный скрининг и оппортунистический подход позволяет сосредоточиться на массовом охвате и качестве процедур. Организованные программы обычно более эффективны и менее затратны в долгосрочной перспективе. Они включают систематическое приглашение целевой аудитории, контроль каждого этапа процедуры и тщательный сбор и анализ данных. В странах с хорошо организованными программами, таких как Финляндия или Нидерланды, охват населения может превышать 70% [54].

Эффективность цервикального скрининга доказана многочисленными исследованиями: благодаря раннему выявлению и лечению предопухолевых изменений смертность от РШМ может быть снижена на 70%. Длительное развитие опухоли (8–10 лет) позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях, что значительно улучшает прогноз для пациенток. Однако, несмотря на это, в России уровень заболеваемости и смертности от РШМ остается высоким [17]. Одной из ключевых задач является внедрение эффективных методов скрининга.

В настоящее время цитологический метод остается основным инструментом, однако его чувствительность колеблется от 66 до 83%, что подчеркивает необходимость улучшения качества взятия и интерпретации мазков [27]. Низкая чувствительность и высокая частота ложноотрицательных результатов указывают на потребность в разработке новых диагностических технологий. Тестирование на ВПЧ, обладающее большей чувствительностью, приобретает популярность. Международные организации рекомендуют его использование в качестве скрининга для женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием, что позволяет более точно выявлять предопухолевые изменения и своевременно начинать лечение [65]. Отличительной особенностью ВПЧ-тестирования является более высокая чувствительность, но меньшая специфичность в выявлении HSIL по сравнению с цитологическим исследованием.

Чувствительность ВПЧ-тестирования, направленного на обнаружение HSIL, должна составлять 90% и выше. В сравнении с женщинами, имеющими отрицательные результаты цитологического скрининга, женщины с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования имеют более низкий риск последующего развития HSIL и инвазивного рака [8].

Периодичность проведения скрининга также остается темой обсуждения. В Великобритании и большинстве стран Европы программы начинаются с 25 лет, в некоторых странах с 30 лет. Оптимальный межскрининговый интервал составляет 3–5 лет при охвате 75–80% женского населения [8]. Однако многие женщины по-прежнему остаются вне программы регулярного скрининга, что требует дальнейшего усовершенствования мер профилактики.

В России стратегия скрининга шейки матки предусматривает проведение профилактических медицинских осмотров согласно группам здоровья:

- I группа здоровья. Люди без значительных факторов риска и с нормальными результатами обследований. Для них применяются стандартные профилактические меры.

- 21–29 лет. Рекомендуется цитологическое исследование шейки матки (ПАП-тест) не реже одного раза в 3 года.

- 30–65 лет. Необходимо проводить цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование один раз в 5 лет. Это комбинированный подход повышает точность выявления предраковых изменений и рака.

- II группа здоровья. У женщин с факторами риска и положительными результатами ВПЧ-тестирования рекомендуется более частое наблюдение.

В случае наличия ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения) и выше на цитологическом исследовании проводится кольпоскопия для более детального обследования.

При результатах ниже ASCUS рекомендуется повторное котестирование (цитология и ВПЧ) через один год для динамического наблюдения.

- III группа здоровья. Женщинам с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки рекомендуется проходить лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. После лечения необходимо осуществлять регулярное наблюдение [27].

Большинство мероприятий носит «оппортунистический» характер, а межскрининговый интервал значительно варьирует, что препятствует своевременному выявлению и лечению ранних форм заболевания. Есть острая необходимость в разработке государственной стратегии, которая включала бы в себя интеграцию современных методов диагностики и лечения, деятельность профилактических и онкологических учреждений, а также программу образования населения о важности регулярного скрининга и вакцинации против ВПЧ [19].

Согласно стратегии по элиминации РШМ из популяции, принятой ВОЗ, предполагается достигнуть уровня заболеваемости 4 случая на 100 тысяч женского населения. Для этого к 2030 г. необходимо следовать стратегии 90–70–90:

- 90% девочек должны быть полностью вакцинированы против ВПЧ к 15 годам;
- 70% женщин должны пройти скрининг с использованием высокоэффективного теста к 35 годам и повторно к 45 годам;
- 90% женщин с обнаруженным заболеванием шейки матки должны получить соответствующее лечение, включая 90% женщин с предраковыми состояниями и 90% с инвазивным раком [125].

Для России эта стратегия является приоритетной. Добиваясь этих показателей, возможно значительно улучшить здоровье женского населения и снизить бремя заболевания. Важно уделять внимание вакцинации, совершенствованию скрининговых программ и обеспечению доступного лечения.

Таким образом, раннее выявление и лечение РШМ является не только вопросом отдельных медицинских практик, но и важной социальной задачей. Эффективный скрининг может значительно снизить заболеваемость и смертность

от этого заболевания, улучшая качество жизни тысяч женщин. Для достижения этих целей необходимы:

1. Разработка и внедрение новых предикторов. Введение дополнительных предикторов, учитывающих специфические группы риска, может повысить эффективность раннего выявления. Это особенно важно в условиях, когда существующая система скрининга в России требует улучшений.

2. Улучшение систем здравоохранения. Необходима слаженная работа системы здравоохранения, направленная на увеличение охвата населения.

3. Повышение осведомленности. Важно проводить образовательные программы для повышения осведомленности о возможностях профилактики РШМ среди населения [125].

Введение этих мер позволит оптимизировать стратегии скрининга и повысить их эффективность в борьбе с РШМ в России.

Особого внимания заслуживают предикторы, которые позволяют выявить группы риска и предупредить болезнь. Семейные случаи РШМ, генетическая предрасположенность, а также наличие других факторов риска могут существенно помочь в раннем выявлении и профилактике. Учитывая эти предикторы, можно оптимизировать стратегии скрининга, позволяя сконцентрировать усилия на более уязвимых группах населения и улучшить результаты лечения. Это подчеркивает важность совершенствования эпидемиологического надзора за РШМ на основе риск-ориентированного генетического тестирования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 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.

В работе были использованы эпидемиологические, молекулярно-биологические и статистические методы (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Материалы и методы исследования

Решаемая задача исследования	Материалы исследования	Количество	Период	Методы исследования
Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости РШМ и смертности от данной патологии в Российской Федерации	Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»	16 форм	С 2007 по 2022 г.	– Эпидемиологический метод (ретроспективный эпидемиологический анализ) – Статистические методы
	Случаи заболевания населения РШМ	251 334 случая		
	Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № «Распределение умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту»	16 форм		
	Случаи смерти населения от РШМ	100 863 случая		
	Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту»	16 бюллетеней		

Продолжение Таблицы 2.1

<p>Разработать научно обоснованные подходы по созданию и модернизации системы эпидемиологического надзора за РШМ с использованием риск-ориентированного генетического тестирования</p>	<p>Нормативно-правовые документы (законы, приказы, постановления, письма, указы) изданные Минздравом России, Департаментом здравоохранения, Правительством Российской Федерации, Президентом Российской Федерации</p>	<p>19 документов</p>	<p>Анализ нормативно-правовой документации за период с 1996 по 2022 г.</p>	<p>Эпидемиологический метод (анализ нормативно-правовой документации)</p>
	<p>Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»</p>	<p>16 форм</p>		
	<p>Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 5 «Распределение умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту»</p>	<p>16 форм</p>		

Продолжение Таблицы 2.1

	<p>Форма статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»</p>	4 формы		
	<p>Клинические рекомендации (в том числе зарубежные)</p>	3 документа		
<p>– Разработать и апробировать комплекс молекулярно- биологических методик для определения генетических рисков развития РШМ – Выявить группы и факторы риска на основе распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с РШМ</p>	<p>Образцы ДНК, экстрагированные из цельной венозной крови пациентов, для формирования случайной выборки, характеризующей распределение аллелей риска в популяции</p>	503 образца ДНК	<p>С 2021 по 2023 г.</p>	<p>– Молекулярно- биологические методы – Статистические методы</p>

Продолжение Таблицы 2.1

	Образцы ДНК, экстрагированные из соскобов со слизистой оболочки цервикального канала (эктоцервикс и эндоцервикс) пациенток, с охарактеризованными результатами цитологического/гистологического исследования и известным ВПЧ-статусом	807 образцов ДНК		
--	---	-------------------------	--	--

Эпидемиологический метод

- **Ретроспективный эпидемиологический анализ**

В целях изучения динамики уровня и структуры заболеваемости РШМ в Российской Федерации, а также состояния онкологической помощи был проведён ретроспективный эпидемиологический анализ. Осуществлён анализ уровня и структуры заболеваемости РШМ, показателей смертности, общей и одногодичной летальности, степени запущенности, а также оценка эффективности методов активного и раннего выявления.

Заболеваемость оценивалась с использованием двух показателей: «грубого» и стандартизованного, при анализе региональных различий.

«Грубый» показатель заболеваемости:

$$\frac{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом (с посмертно учтенными)}}{\text{Численность женского населения}} \times 100\,000 \quad (1)$$

А также стандартизованный показатель:

$$\sum \left(\frac{n_i}{N_i} \right) \times W_i, \quad (2)$$

где n_i — число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом (с посмертно учтенными) в возрастной группе i ;

N_i — общая численность в возрастной группе i в изучаемой популяции;

W_i — вес или пропорция возрастной группы i в стандартной популяции.

Вес или пропорция рассчитывается следующим образом:

$$W_i = \frac{\text{Численность возрастной группы в стандартной популяции}}{\text{Общая численность стандартной популяции}} \quad (3)$$

Стандартная популяция — это гипотетическая или реальная популяция, используемая как база для сравнения при стандартизации показателей в целях элиминирования влияния возраста на величину показателя заболеваемости. Она позволяет учесть различия в возрастной структуре популяций при сравнении. В данном случае использованы расчёты ВОЗ.

Смертность от РШМ рассчитывалась следующим путем:

$$\frac{\text{Число умерших от РШМ (с посмертно учтенными)}}{\text{Численность женского населения}} \times 100\ 000 \quad (4)$$

Летальность РШМ была проанализирована с помощью двух показателей — общая летальность и одногодичная летальность (в течение года после постановки диагноза).

Общая летальность:

$$\frac{\text{Число подтвержденных случаев смерти больных от РШМ в течение 1 года после постановки диагноза}}{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом}} \times 100\% \quad (5)$$

Одногодичная летальность:

$$\frac{\text{Число подтвержденных случаев смерти больных от РШМ в течение 1 года после постановки диагноза}}{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом}} \times 100\% \quad (6)$$

В качестве основных индикаторов, рекомендуемых для оценки эффективности онкологической помощи и профилактических мероприятий, рекомендовано использовать три параметра: долю больных, выявленных активно,

запущенность и раннюю выявляемость (доля больных, выявленных в ранней стадии).

Доля больных, выявленных активно:

$$\frac{\text{Число больных, выявленных в ходе профилактических осмотров}}{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом (с посмертно учтенными)}} \times 100\% \quad (7)$$

Запущенность (доля больных, выявленных с запущенными стадиями):

$$\frac{\text{Число больных с III или IV стадией РШМ}}{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом (без посмертно учтенных)}} \times 100\% \quad (8)$$

Ранняя выявляемость (доля больных, выявленных в ранней стадии):

$$\frac{\text{Число больных с 0, I или II стадией РШМ}}{\text{Число больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом (без посмертно учтенных)}} \times 100\% \quad (9)$$

Для анализа динамики изменений эпидемиологических показателей использовался темп прироста или убыли, выраженный в процентах. На основании полученных данных вычислялся средний процентный темп прироста или убыли. Дополнительно рассчитывались абсолютный прирост или убыль, а также базисный абсолютный прирост или убыль.

Для расчёта ежегодного темпа прироста/убыли была использована следующая формула:

(10)

$$\frac{\text{Число случаев в текущем году} - \text{число случаев в предыдущем году}}{\text{Число случаев в предыдущем году}} \times 100\%$$

Для расчёта среднего темпа прироста использовалась формула на основе среднего геометрического. Поскольку оно не применяется к отрицательным значениям, проценты для каждого i -го года были преобразованы в множители (M) по следующей формуле:

$$M_i = 1 + \frac{\text{Темп прироста/убыли } (\%)_i}{100} \quad (11)$$

Средний темп прироста/убыли был рассчитан по формуле:

$$\left(\left(\prod_{i=1}^n M_i \right)^{\frac{1}{n}} - 1 \right) \times 100\%, \quad (12)$$

где n — количество, анализируемых лет;

M_i — множитель для i -го года.

Базисный абсолютный прирост/убыль был рассчитан по формуле:

$$\sum_{i=1}^n (x_i - x_{i-1}), \quad (13)$$

где x_i — значение эпидемиологического показателя в текущем году;

x_{i-1} — значение показателя в предыдущем году;

$(x_i - x_{i-1})$ — значение абсолютного прироста;

n — количество, анализируемых лет.

Для оценки статистической значимости различий в заболеваемости, смертности и долях различных эпидемиологических показателей между разными периодами применялся Z-тест:

$$Z = \frac{p_1 + p_2}{\sqrt{p(1-p) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}, \quad (14)$$

где p_1 и p_2 — выборочные пропорции эпидемиологического показателя;

n_1 и n_2 — размер генеральной совокупности;

p — объединенная пропорция.

- **Исследование «случай–контроль»**

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

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 лёгкой степени. Выборка

«HSIL» состояла из женщин, инфицированных ВПЧ-ВКР, с дисплазией высокой степени или преинвазивным раком (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Характеристика сформированных выборок для оценки влияния генетических факторов на развитие злокачественных новообразований шейки матки

Название выборки	Количество участниц	Средний возраст ± СО	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

- **Анализ нормативно-правовой документации**

В рамках решения задачи «Разработать научно обоснованные подходы по совершенствованию эпидемиологического надзора за РШМ» были проанализированы отчётные 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 [27, 28, 65].

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. [61, 62, 64]).

Молекулярно-биологические методы

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). Образцы ДНК от пациенток были охарактеризованы дополнительной информацией, необходимой для анализа:

- результаты ВПЧ-тестирования, выполненные с помощью наборов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» (№ РНЗ 2017/5387), «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (№ РНЗ 2017/6533), «АмплиПрайм ВПЧ ВКР 14 генотип» (№ РЗН 2020/11951), которые позволили провести генотипирование ВПЧ-ВКР на 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68);

- возраст;
- результаты цитологического и гистологического исследования.

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).

При разработке методик, дизайн праймеров и зондов был выполнен на основе референсной нуклеотидной последовательности генов, содержащихся в базе данных NCBI [109]. Оценка специфичности выбранных праймеров выполнялась с помощью ресурса Primer-BLAST с использованием базы данных референсных нуклеотидных последовательностей генома человека [113].

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* [5].

Реакционная смесь объёмом 25 мкл включала 10 мкл праймеров, зондов и dNTP (0,44 мМ), 0,5 мкл реагентов «Полимераза TaqF» и 4,5 мкл «ОТ-ПЦР-смесь-2 FEP/FRT», а также 10 мкл выделенной ДНК. ПЦР в режиме реального времени выполнялась на Rotor GeneQ (Qiagen) по следующей программе: 95 °С — 15 минут (1 цикл); 95 °С — 5 секунд, 60 °С — 20 секунд, 72 °С — 10 секунд (45 циклов, с флуоресцентным сигналом, регистрируемым при 60 °С). Все наборы и реагенты производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (AmpliSens).

Секвенирование продуктов ПЦР для подтверждения специфичности методик осуществлялось с использованием секвенаторов PyroMark Q24 (Qiagen, Германия) и 3500xL (Applied Biosystems, США) и наборов Pyromark Gold Q96 Reagents Kit и соответствующих реагентов фирмы Applied Biosystems.

Результаты применения методик интерпретировать следующим образом:

- Если для исследуемого образца ДНК регистрируется сигнал по каналу для флуорофора FAM и отсутствует сигнал по каналу для флуорофора R6G, то образец является гомозиготным по референтному аллелю. Это означает, что пациент имеет две копии референтного аллеля в своём геноме.
- Если для исследуемого образца регистрируется сигнал по каналу для флуорофора R6G и отсутствует сигнал по каналу для флуорофора FAM, то образец

также является гомозиготным, но уже по альтернативному аллелю. То есть пациент имеет две копии альтернативного аллеля в геноме.

- Если же для исследуемого образца регистрируются сигналы по каналу для обоих флуорофоров (FAM и R6G), то образец является гетерозиготным. Это значит, что у пациента есть оба варианта аллелей в его геноме.

Статистические методы

Использованные статистические методы были условно разделены на 3 группы:

1. Методы для прогнозирования, кластеризации и сравнения эпидемиологических показателей

Для прогнозирования были использованы функция линейной регрессии и аддитивная функция.

Формула линейной регрессии для построения линии тренда:

$$y = kx + b, \quad (15)$$

где y — зависимая переменная, эпидемиологический показатель;

x — независимая переменная, в нашем случае год;

k — коэффициент наклона линии (угловой коэффициент);

b — свободный член, точка, где линия пересекает ось y , когда $x=0$.

Коэффициенты k и b вычисляются на основе минимизации суммы квадратов отклонений наблюдаемых значений от предсказанных.

Для оценки точности модели, то есть доли дисперсии зависимой переменной, которая объясняется использованной моделью, был использован расчёт коэффициента детерминации (R^2) по формуле:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2}, \quad (16)$$

где y_i — фактическое значение i -го эпидемиологического показателя;
 \hat{y}_i — предсказанное значение i -го эпидемиологического показателя;
 \bar{y} — среднее фактических значений.

При низком значении коэффициента детерминации ($R^2 < 0,6$) или при необходимости уточнения прогностической модели была применена аддитивная регрессионная модель:

$$y = \sum_{i=1}^n f_i(x) + \varepsilon, \quad (17)$$

где x — независимая переменная;

$f_i(x)$ — разные функции от предиктора x ;

ε — ошибка модели;

Каждая функция $f_i(x)$ может моделировать различные аспекты зависимости переменной.

Коэффициенты, как и для линейной регрессии, оценивались с использованием метода наименьших квадратов. Статистика t для двух функций вычислялась для проверки значимости каждого коэффициента. Затем p -значения определялись с использованием распределения t .

Для кластеризации регионов по показателям заболеваемости применялась иерархическая кластеризация с использованием Евклидова расстояния для измерения сходства. Данные представляли собой матрицу, где строки соответствовали регионам, а столбцы — годам. Применялся метод одинарной связи для объединения кластеров, основывающийся на минимальном расстоянии между объектами кластеров. Результаты анализировались с помощью дендрограммы для выявления оптимального числа кластеров.

Для оценки значимости изменений показателей между годами использовался критерий χ^2 Пирсона для анализа частотных данных. Также применялись методы

для сравнения пропорций с помощью Z-теста, чтобы определить статистическую значимость различий в динамике показателей.

При сравнении количественных эпидемиологических показателей применялся критерий Манна–Уитни.

2. Методы для оценки генетического риска

Для расчёта отношением шансов (ОШ), который вносит ОНП в развитие заболевания был использован метод логистической регрессии. Непосредственно сам расчёт был выполнен в разработанном калькуляторе «Расчёт статистических показателей для генетических исследований типа "случай–контроль"» [53]. Расчёт ОШ для i -го ОНП в данном случае — это:

$$\text{ОШ} = e^{\beta_i}, \quad (18)$$

где e — число Эйлера (приблизительно равное 2,72);

β_i — коэффициент при независимой переменной x_i .

Для оценки полигенного риска использовались GWAS, где для генетических полиморфизмов были описаны ОШ и данные собственных исследований для уточнения ОШ.

Формула полигенного риска (ПГР) для i -го ОНП:

$$\text{ПГР} = \sum_{i=1}^n \ln(\text{ОШ}_i) \times G_i, \quad (19)$$

где $\ln(\text{ОШ}_i)$ — натуральный логарифм ОШ;

n — общее число учитываемых ОНП;

G_i — генотип пациента для i -го ОНП, принимающий значение 0 — для гомозиготного генотипа по референсному аллелю, 1 — для гетерозиготного генотипа или 2 — для гомозиготного генотипа по альтернативному аллелю.

Для визуализации различий в распределении полигенного риска был использован график функции плотности распределения. Функция плотности распределения — это функция, описывающая вероятность того, что случайная величина примет определённое значение в заданном интервале. Она является производной от функции распределения и определяется для непрерывных случайных величин. Интеграл от функции по всему пространству равен 1, что отражает полную вероятность.

Для оценки различий между выборкой и генеральной совокупностью по анализируемому признаку была рассчитана предельная ошибка выборки (Δ):

$$\Delta = 1,96 \times \sqrt{\frac{P \times Q}{n}}, \quad (20)$$

где «P» — доля людей с наличием исследуемого признака в генеральной совокупности;

«Q» — доля людей с отсутствием данного признака в генеральной совокупности;

n — количество человек в выборке;

3. Методы для оценки кумулятивного риска

Для оценки кумулятивного риска была применена модель логистической регрессии, которая обеспечивает вычисление вероятности наступления события на основе предикторов:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i)}}, \quad (21)$$

где p — вероятность от 0 до 1;

β_0 — свободный член, базовый логарифм шансов, который соответствует вероятности события, когда все другие предикторы равны нулю;

β_i — коэффициент регрессии для i -го предиктора;

x_i — значение независимой переменной, n — количество предикторов.

ROC-кривая использовалась для оценки качества бинарной классификационной модели. Для её построения сначала определяли ряд пороговых значений, переводящих вероятностные предсказания модели в классификационные метки. Затем для каждого порога вычисляются метрики: истинно положительная доля — доля положительных случаев, правильно классифицированных моделью, и ложно положительная доля — доля отрицательных случаев, ошибочно классифицированных как положительные. На графике строится кривая с истинно положительными на оси X и ложно положительными на оси Y, формируя ROC-кривую. Площадь под ROC-кривой (AUC) была использована для оценки способности моделей правильно различать и прогнозировать классы. Площадь под ROC-кривой рассчитывалась методом трапеций. Значение AUC, приближающееся к 1, указывает на высокую точность модели, в то время как значение AUC, равное 0,5, соответствует случайному угадыванию.

Оценка классификационной модели также осуществлялась через такие метрики, как чувствительность, точность и специфичность.

Чувствительность показывает долю правильно идентифицированных положительных случаев среди всех истинно положительных. Точность представляет собой отношение правильно классифицированных случаев (как положительных, так и отрицательных) ко всем наблюдениям. Специфичность — это оценка доли правильно идентифицированных отрицательных случаев среди всех истинно отрицательных.

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.

ГЛАВА 3. ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

3.1. Динамика уровня заболеваемости, смертности, летальности и факторов эффективности вторичной профилактики рака шейки матки на территории Российской Федерации. Краткосрочные прогнозы динамики данных показателей

По результатам проведённого анализа, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации в период с 2007 по 2022 г. РШМ составлял в среднем 5%, занимая шестое место по распространённости после рака молочной железы, кожи, тела матки, ободочной кишки и желудка (рисунок 3.1).

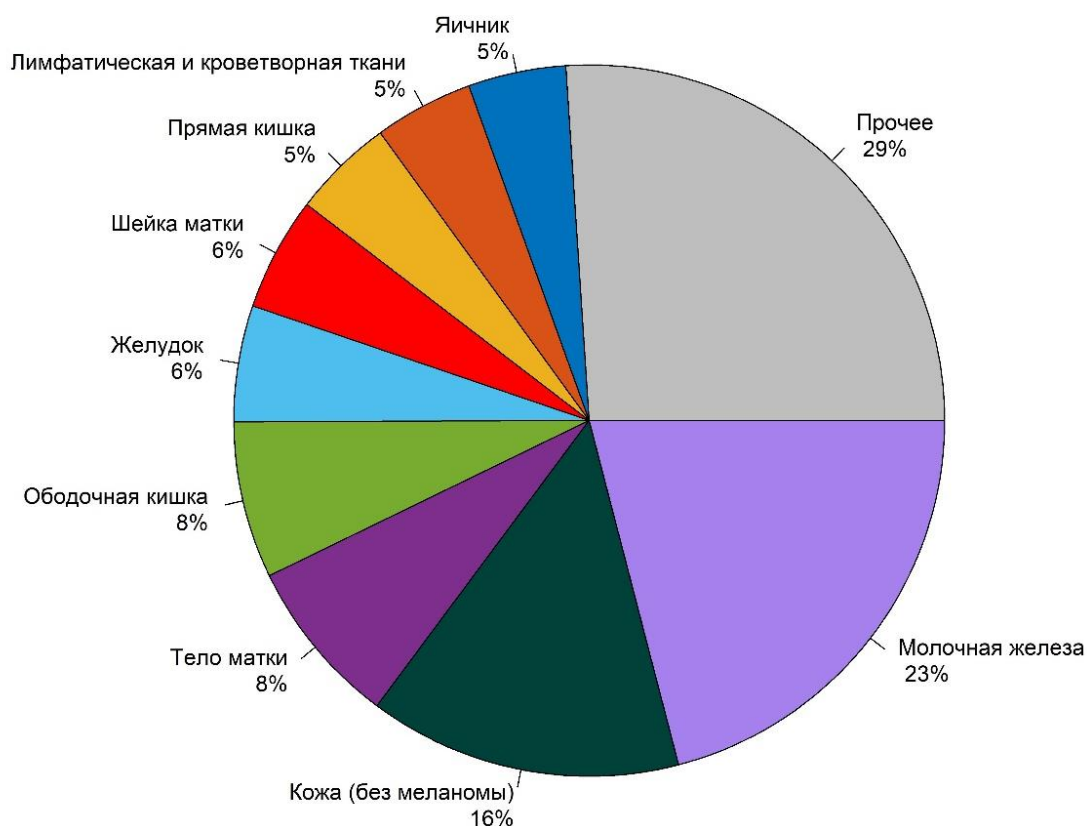


Рисунок 3.1 – Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации в среднем с 2007 по 2022 г.

Заболевание РШМ поражает женщин преимущественно в репродуктивном возрасте, который, по данным ВОЗ, составляет от 15 до 49 лет. Если учитывать эту возрастную группу, доля РШМ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации в среднем с 2007 по 2022 г. достигает $15,2 \pm 1,6\%$, уступая по распространённости только раку молочной железы (рисунок 3.2).

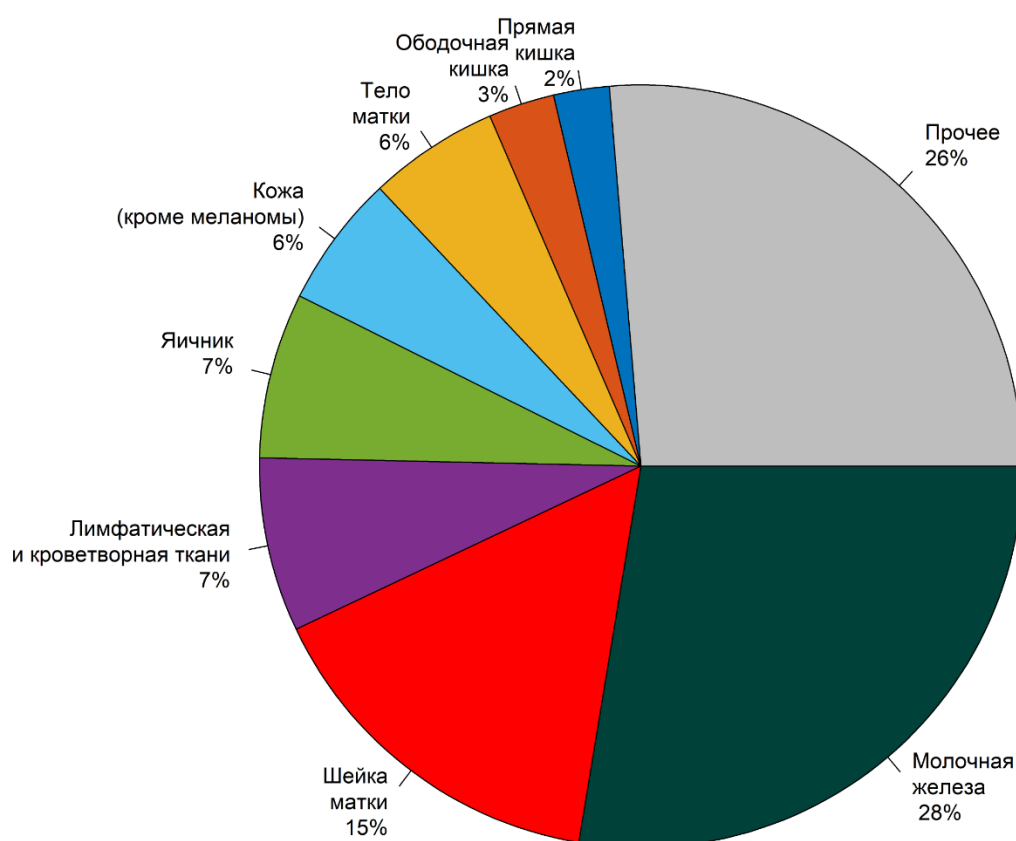


Рисунок 3.2 – Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в Российской Федерации репродуктивного возраста (15–49 лет) в среднем с 2007 по 2022 г.

В ходе диссертационного исследования были оценены структура и динамика заболеваемости, уровень смертности, показатель летальности и факторы, характеризующие эффективность профилактики РШМ на территории Российской Федерации.

Заболеваемость РШМ за период с 2007 по 2022 г. носила волнообразный характер (рисунок 3.3). 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 $2,30 \pm 1,13\%$ ($p < 0,0005$).

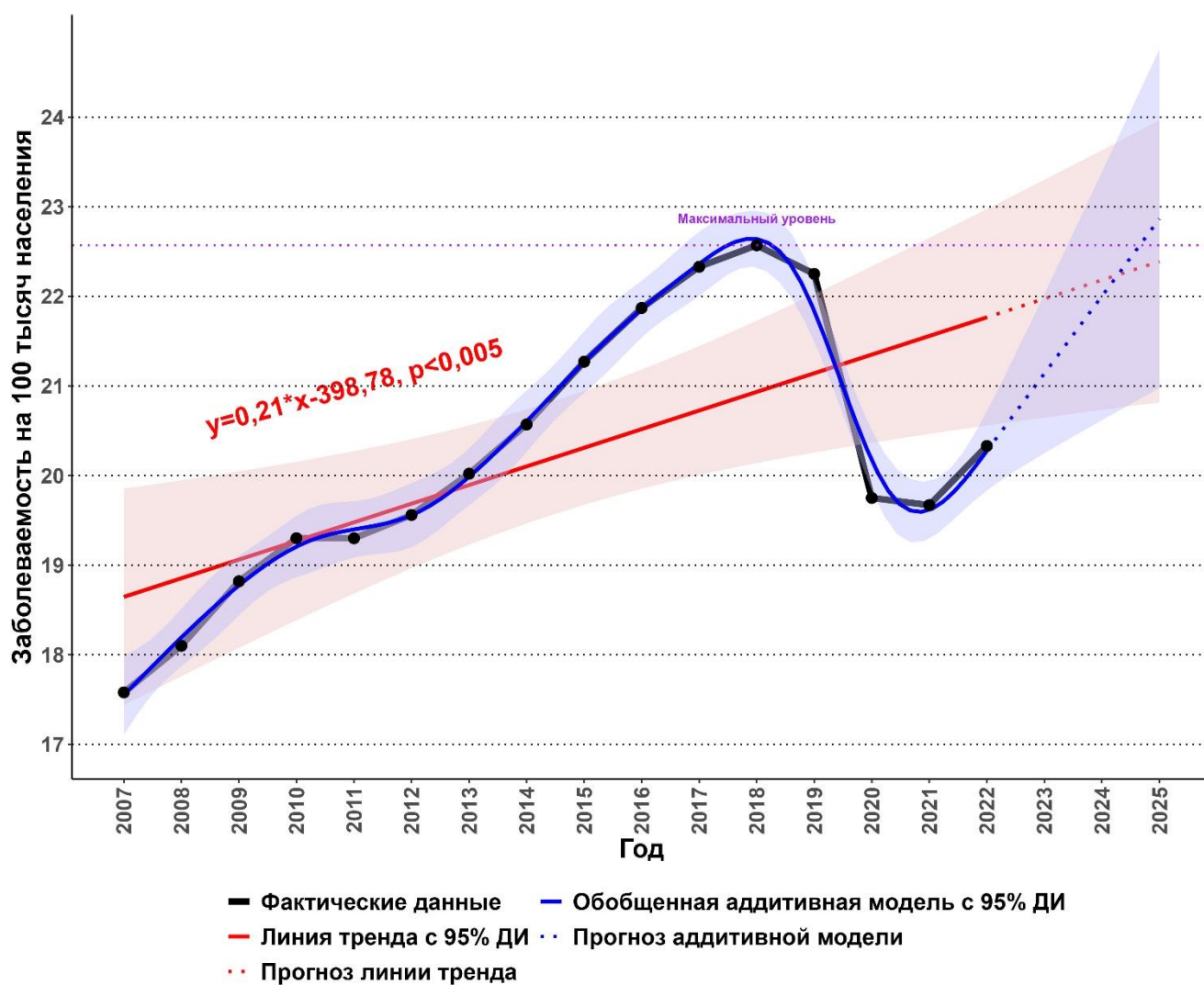


Рисунок 3.3 – Динамика заболеваемости РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г. и прогноз роста уровня заболеваемости до 2025 г.

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 (таблица 3.1). В 2022 г. уровень заболеваемости увеличился до 20,33 случая на 100 тысяч женского населения ($p=0,0035$).

Таблица 3.1 – Динамика заболеваемости РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г.

Год	Заболеваемость на 100 тысяч женского населения	Абсолютный прирост/убыль на 100 тысяч женского населения	Темп прироста/убыли, %	Y для линии тренда	Y для аддитивной модели
2007	17,58	–	–	18,65	17,55
2008	18,10	0,52	2,96	18,88	18,28
2009	18,82	0,72	3,98	19,07	18,80
2010	19,30	0,48	2,55	19,31	19,26
2011	19,30	0	0	19,5	19,41
2012	19,56	0,26	1,35	19,69	19,56
2013	20,02	0,46	2,35	19,93	20,07
2014	20,57	0,55	2,75	20,11	20,65
2015	21,27	0,70	3,40	20,35	21,39
2016	21,87	0,60	2,82	20,54	21,92
2017	22,33	0,46	2,10	20,73	22,37
2018	22,57	0,24	1,07	20,97	22,61
2019	22,25	–0,32	–1,42	21,16	21,72
2020	19,75	–2,50	–11,24	21,39	19,90
2021	19,67	–0,08	–0,41	21,58	19,66
2022	20,33	0,66	3,36	21,77	20,31
2023	Прогностические данные			22,01	21,29
2024				22,2	22,08
2025				22,39	22,86
	Me (95% ДИ)	Базисный абсолютный прирост на 100 тысяч женского населения	Средний темп прироста, %	R ² для линии тренда	R ² для аддитивной модели
	19,9 (19,1–20,7)	2,75	0,97±3,73	0,43	0,97

В ходе расчёта уравнения для построения линии тренда было получено значение коэффициента b , который определяет наклон линии тренда относительно оси абсцисс. Значение коэффициента 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. Для более точного прогнозирования будущей тенденции заболеваемости была использована обобщённая аддитивная модель.

Обобщённая аддитивная модель объединяет результаты нескольких функций при оценке зависимой переменной, в отличие от линейной регрессионной модели. Коэффициент детерминации R^2 для обобщённой аддитивной модели составил 0,97 что говорит о том, что 97% дисперсии объясняется этой моделью. Прогноз Y , полученный с помощью аддитивной модели, показывает, что заболеваемость вернётся к допандемийному уровню не ранее 2025 г. В дальнейшем, вероятно, она также будет увеличиваться.

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%). Однако суммарные изменения для всех возрастных групп за весь анализируемый период не достигли уровня статистической значимости при учёте абсолютного прироста или убыли (рисунок 3.4).

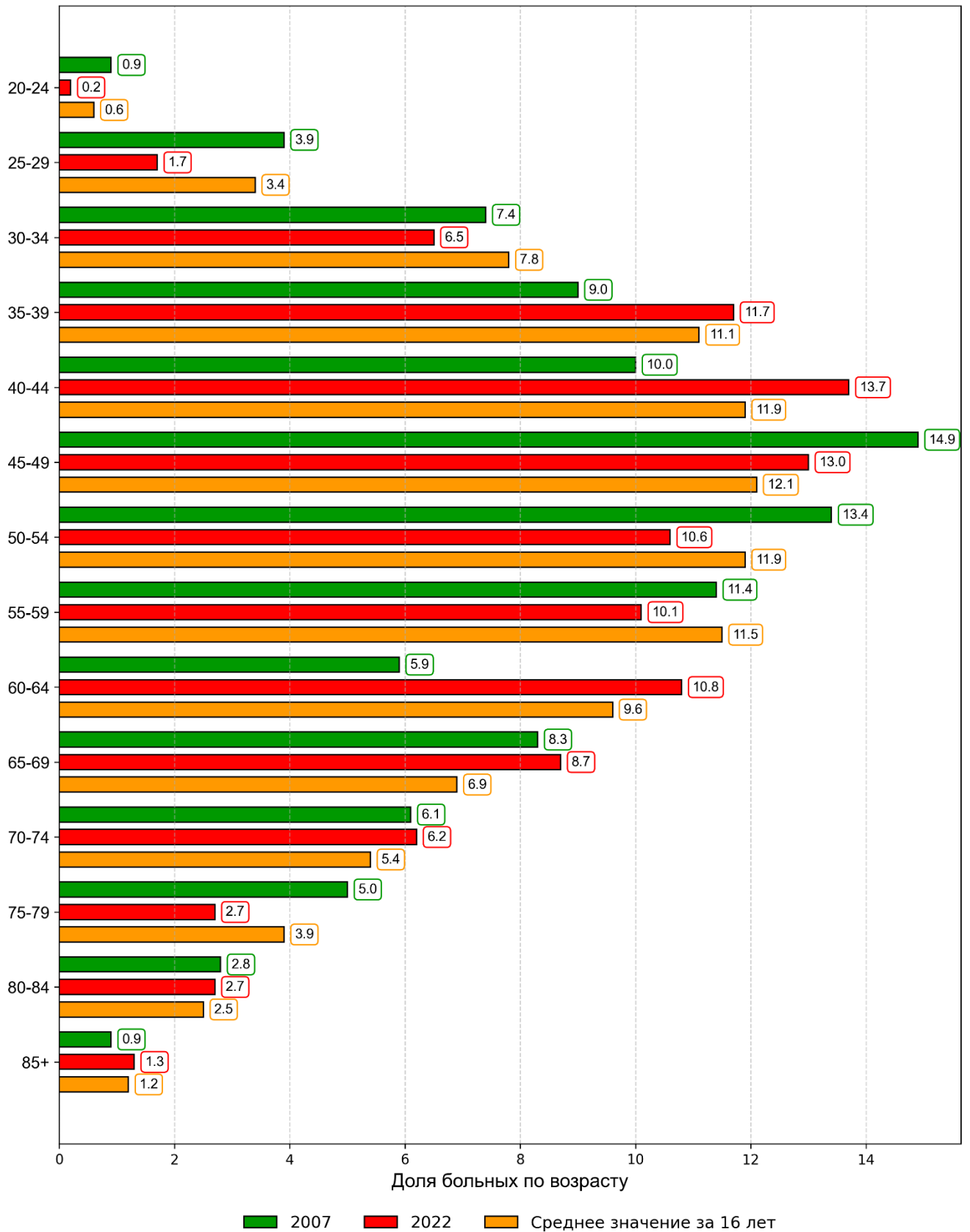


Рисунок 3.4 – Возрастная структура больных РШМ в Российской Федерации

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%). В целом почти половина всех случаев РШМ приходится на женщин в возрасте от 15 до 49 лет, что подтверждает выводы, сделанные при оценке структуры заболеваемости (рисунок 3.2).

Анализ динамики уровня смертности от РШМ на 100 тысяч населения показывает волнообразный характер изменений с тенденцией к снижению показателя в последние годы (рисунок 3.5).

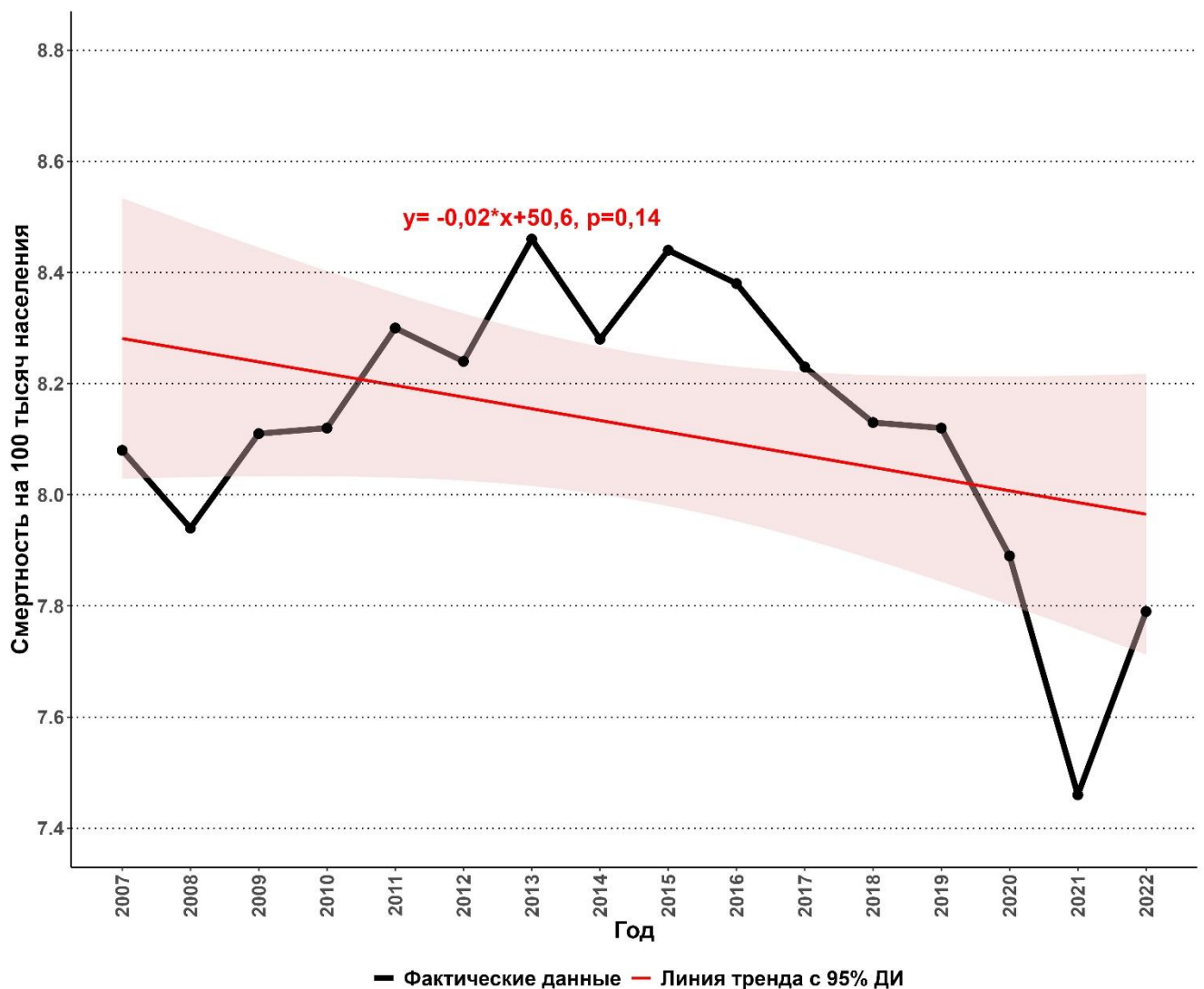


Рисунок 3.5 – Динамика смертности от РШМ в Российской Федерации на 100 тысяч населения с 2007 по 2022 г.

С 2007 по 2015 г. уровень смертности от РШМ на 100 тысяч населения увеличивался с небольшими колебаниями — от 8,08 до 8,44 случая на 100 тысяч человек. Средний темп прироста составил $0,56 \pm 1,92\%$ в год. Это увеличение было статистически значимым ($p < 0,001$) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Динамика смертности женщин от РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г.

Год	Смертность от РШМ на 100 тысяч женского населения	Абсолютный прирост/убыль на 100 тысяч женского населения	Темп прироста/убыли, %	У для линии тренда
2007	8,08	–	–	8,29
2008	7,94	–0,14	–1,73	8,27
2009	8,11	0,17	2,14	8,24
2010	8,12	0,01	0,12	8,22
2011	8,30	0,18	2,22	8,20
2012	8,24	–0,06	–0,72	8,18
2013	8,46	0,22	2,67	8,16
2014	8,28	–0,18	–2,13	8,14
2015	8,44	0,16	1,93	8,12
2016	8,38	–0,06	–0,71	8,10
2017	8,23	–0,15	–1,79	8,08
2018	8,13	–0,10	–1,22	8,06
2019	8,12	–0,01	–0,12	8,03
2020	7,89	–0,23	–2,83	8,01
2021	7,46	–0,43	–5,45	7,99
2022	7,79	0,33	4,42	7,97
	Me (95% ДИ)	Базисный абсолютная убыль $^0/_{0000}$	Средний темп убыли, %	R^2 для линии тренда
	8,13 (8,03–8,22)	–0,29	–0,24 \pm 2,54	0,16

Однако после 2015 г. уровень смертности начал снижаться в среднем на $2,0 \pm 1,92\%$ в год и достиг показателя 7,46 случая на 100 тысяч 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. Коэффициент регрессии b для данной модели составил $-0,02$ при уровне значимости $p = 0,14$ и коэффициенте детерминации $R^2 = 0,16$. Подобные колебания и уровень значимости $p > 0,05$ указывают на отсутствие явной зависимости между

годом и уровнем смертности. Это не позволяет выполнить точный прогноз. Однако можно предположить, что в 2023 и 2024 гг. уровень смертности может увеличиваться. Это обусловлено тем, что снижение уровня смертности наблюдалось в период пандемии COVID-19. В 2022 г., когда влияние пандемии ослабло, был зафиксирован статистически значимый рост уровня смертности ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности профилактики и лечения РШМ используются два показателя: общая летальность и летальность в течение первого года после постановки диагноза. Более точным индикатором качества медицинской помощи в онкологии является второй показатель, поскольку он напрямую связан с долей пациенток, у которых рак был обнаружен на IV стадии. Пациенткам с IV стадией рака чаще всего оказывается только паллиативная помощь, так как любые инвазивные вмешательства могут только ухудшить состояние.

С 2007 по 2021 г. в России наблюдалось устойчивое снижение летальности пациенток с диагнозом РШМ в течение первого года с момента постановки данного диагноза. Это происходило, несмотря на негативное влияние пандемии COVID-19 на работу онкологических служб (рисунок 3.6).

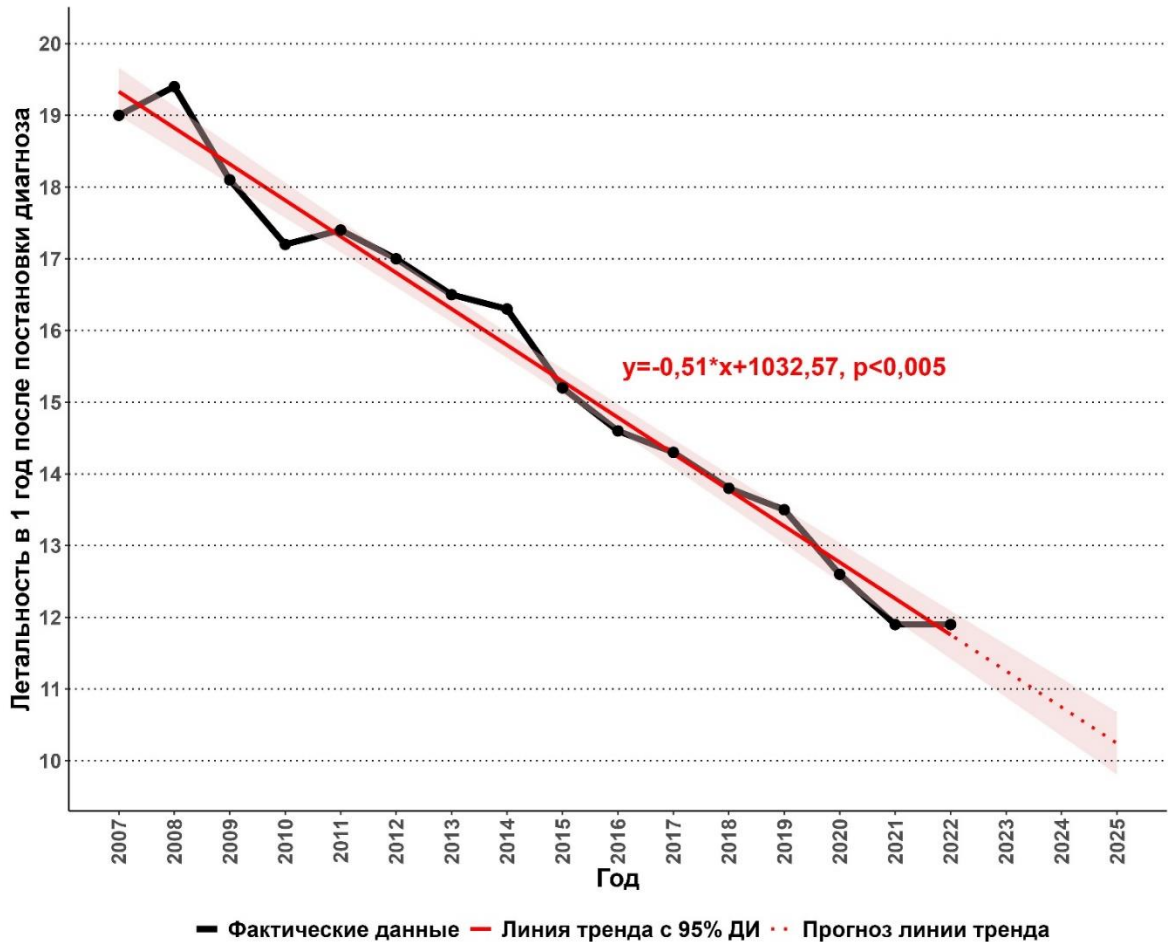


Рисунок 3.6 – Оценка летальности больных РШМ в течение года после постановки диагноза с 2007 по 2022 г. и прогноз дальнейшего снижения показателя до 2025 г.

За 15-летний период (2007–2021 гг.) показатель летальности снизился более чем на 7%: с 19 до 11,9% ($p < 0,005$), что может свидетельствовать об улучшении качества оказания онкологической помощи населению при заболевании РШМ. Однако в 2022 г. летальность пациенток от РШМ не изменилась и осталась на уровне 2021 г. (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Динамика летальности больных РШМ в Российской Федерации в течение года после постановки диагноза с 2007 по 2022 г.

Год	Летальность в первый год после постановки диагноза, %	Абсолютный прирост/убыль летальности, %	Y для линии тренда
2007	19,0	–	19,3
2008	19,4	0,4	18,8
2009	18,1	–1,3	18,3
2010	17,2	–0,9	17,8
2011	17,4	0,2	17,3
2012	17,0	–0,4	16,8
2013	16,5	–0,5	16,3
2014	16,3	–0,2	15,8
2015	15,2	–1,1	15,3
2016	14,6	–0,6	14,8
2017	14,3	–0,3	14,3
2018	13,8	–0,5	13,8
2019	13,5	–0,3	13,3
2020	12,6	–0,9	12,8
2021	11,9	–0,7	12,3
2022	11,9	0	11,8
2023	Прогностические данные		11,3
2024			10,7
2025			10,2
	Me (95% ДИ)	Базисная абсолютная убыль, %	Коэффициент детерминации (R ²)
	15,75 (14,37–17,13)	–7,1	0,98

Коэффициент линейной регрессии b составил $-0,51$, а уровень значимости p был меньше $0,005$. Это подтверждает гипотезу о статистически значимом снижении показателя. Коэффициент детерминации R^2 , который характеризует объясняющую способность модели, для линии тренда равен $0,98$. Это позволяет сделать прогноз о вероятном дальнейшем снижении летальности в течение года после постановки диагноза до $10,2\%$; 95% доверительный интервал (ДИ) для этого прогноза составляет $9,4\text{--}11\%$. Однако, вероятно, этот прогноз может не оправдаться, поскольку при снижении летальности в течение года не наблюдается аналогичной динамики для доли запущенных новообразований (рисунок 3.7).

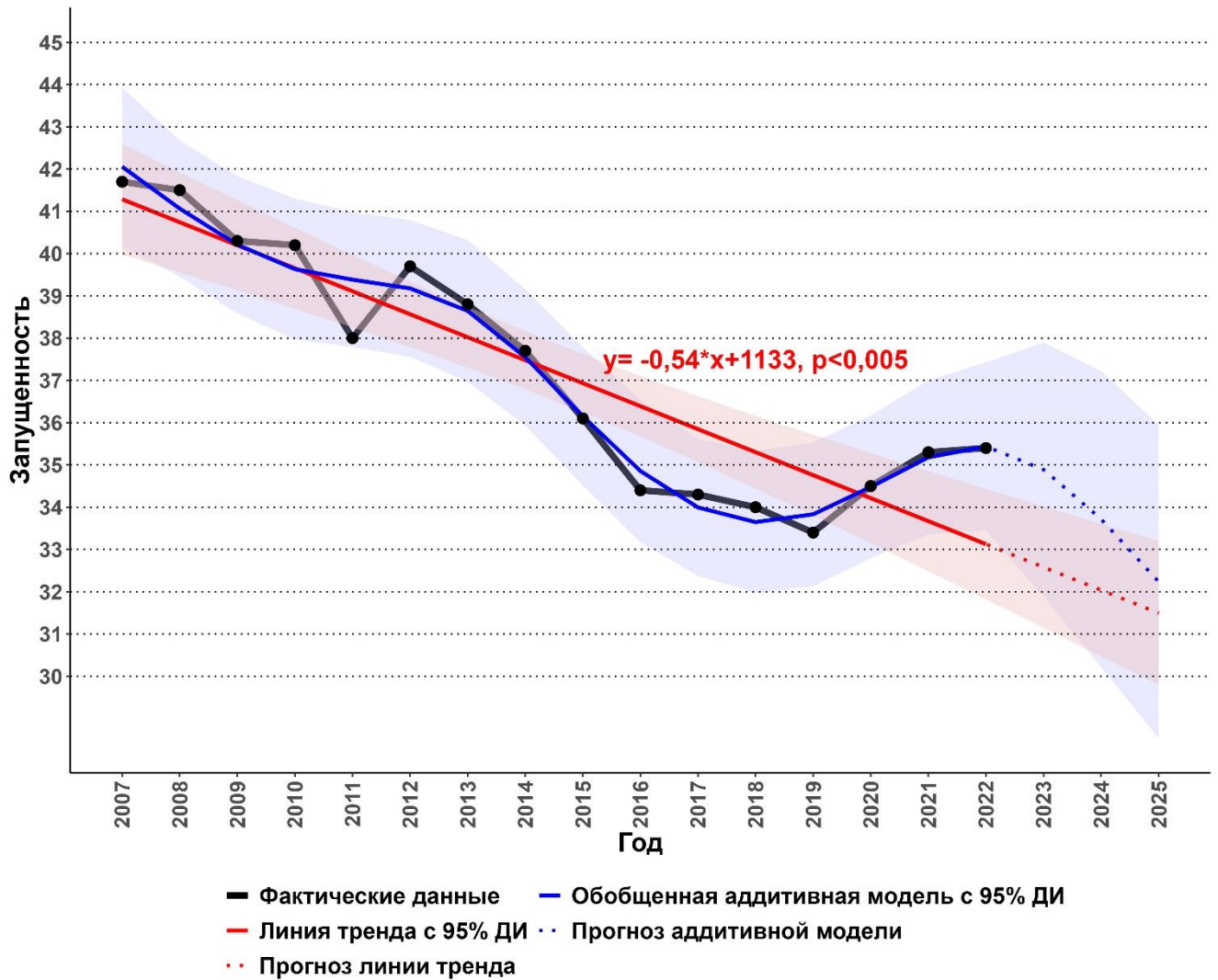


Рисунок 3.7 – Оценка доли выявленных пациенток с опухолью в III и IV стадии в Российской Федерации с 2007 по 2022 г. и прогноз дальнейшего снижения показателя до 2025 г.

Для злокачественных новообразований, то есть тех, которые можно обнаружить при визуальном осмотре, таких как РШМ, запущенность — это доля опухолей в III и IV стадии среди всех выявленных случаев. Оценка показателя запущенности показывает, что с 2007 по 2019 г. доля пациенток с III и IV стадией РШМ снизилась с 41,7 до 33,4% ($p < 0,005$). При этом в 2020–2022 гг. наблюдалось увеличение доли пациенток с запущенными стадиями заболевания до 35,4% (таблица 3.4), однако данный рост не достиг уровня статистической значимости.

Таблица 3.4 – Динамика доли больных с запущенными стадиями РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г.

Год	Доля выявленных пациенток с опухолью в III и IV стадии (Запущенность)	Абсолютный прирост/ убыль, %	Y для линии тренда	Y для аддитивной модели
2007	41,7	–	41,3	42,1
2008	41,5	–0,2	40,7	41,1
2009	40,3	–1,2	40,2	40,2
2010	40,2	–0,1	39,7	39,6
2011	38,0	–2,2	39,1	39,4
2012	39,7	1,7	38,6	39,2
2013	38,8	–0,9	38,0	38,6
2014	37,7	–1,1	37,5	37,5
2015	36,1	–1,6	36,9	36,2
2016	34,4	–1,7	36,4	34,9
2017	34,3	–0,1	35,8	34,0
2018	34,0	–0,3	35,3	33,6
2019	33,4	–0,6	34,8	33,8
2020	34,5	1,1	34,2	34,5
2021	35,3	0,8	33,7	35,2
2022	35,4	0,1	33,1	35,4
2023	Прогностические данные		32,6	34,9
2024			32,0	33,7
2025			31,5	32,2
	Me (95% ДИ)	Базисная абсолютная убыль, %	Коэффициент детерминации (R ²)	Коэффициент детерминации (R ²)
	36,9 (34,8–39)	–6,3	0,81	0,97

Коэффициент детерминации R^2 для линии тренда составил 0,81. Коэффициент регрессии b , равный $-0,54$, при $p < 0,005$, указывал на статистически значимое снижение доли выявленных пациенток с опухолью на III и IV стадиях. Кроме того, учитывая значение R^2 , можно предположить дальнейшие тенденции к снижению этой доли.

В результате анализа графика было принято решение использовать обобщённую аддитивную модель. Коэффициент детерминации R^2 для данной модели составил 0,97. Прогноз также указывал на дальнейшее снижение доли запущенных злокачественных новообразований шейки матки до 32,2% к 2025 г. Важно отметить, что рост запущенности в 2020 г., вероятно, был обусловлен

несвоевременным оказанием медицинской помощи в период пандемии COVID-19. По проведённым расчётам, в течение следующих 5 лет (2021–2025 гг.) это может привести к увеличению летальности больных. На это косвенно указывает отсутствие снижения летальности в первый год после постановки диагноза с 2021 по 2022 г.

Динамика показателя, характеризующего оценку общей летальности, также может косвенно подтвердить наш прогноз (рисунок 3.8).

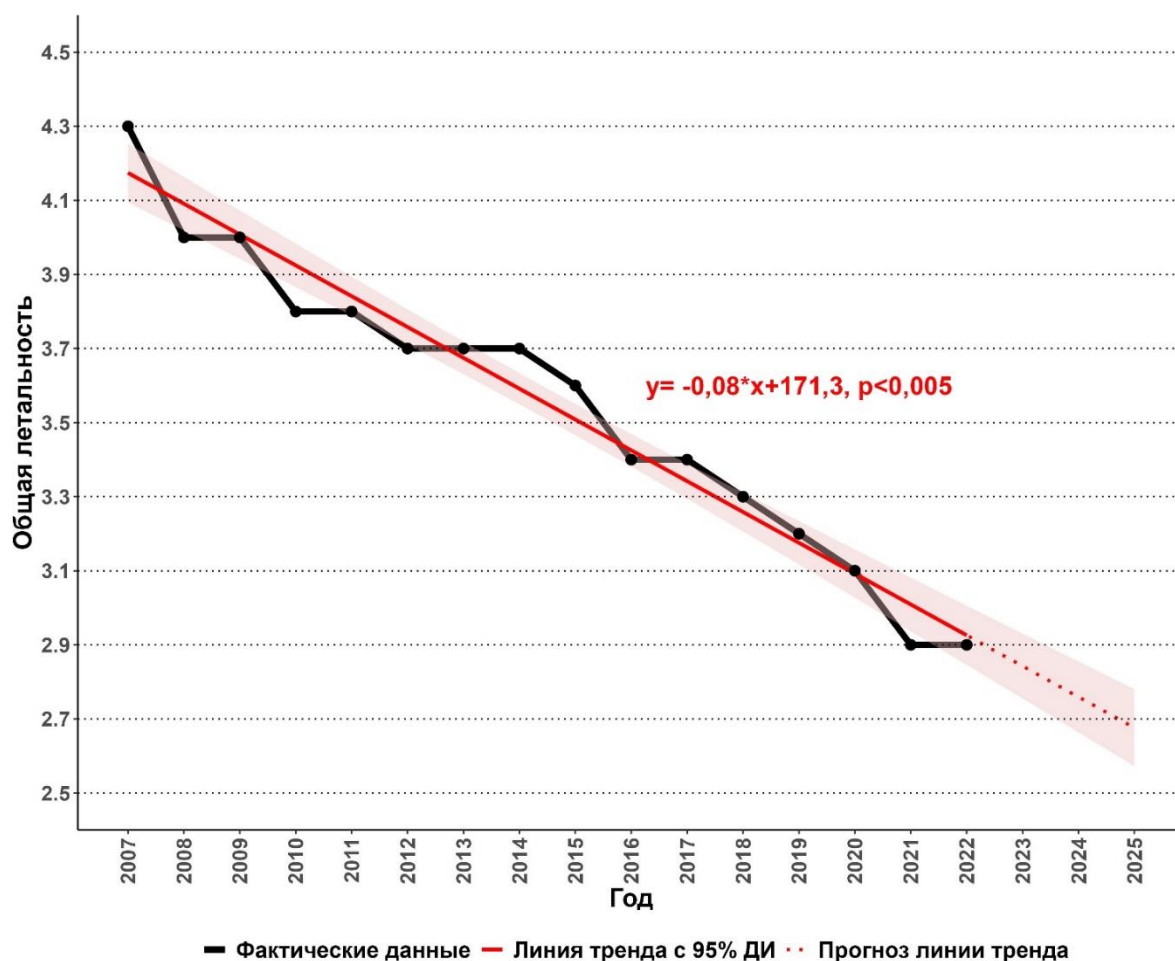


Рисунок 3.8 – Оценка общей летальности больных РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г. и прогноз дальнейшего снижения показателя до 2025 г.

Общая тенденция летальности схожа с динамикой летальности в течение года. С 2007 по 2021 г. этот показатель постепенно снижался с 4,3 до 2,9% ($p < 0,005$) и не изменился в 2022 г. (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Динамика общей летальности больных РШМ в Российской Федерации с 2007 по 2022 г.

Год	Общая летальность больных РШМ, %	Абсолютный прирост/убыль летальности, %	Y для линии тренда
2007	4,3	–	4,2
2008	4,0	–0,3	4,1
2009	4,0	0	4,0
2010	3,8	–0,2	3,9
2011	3,8	0	3,8
2012	3,7	–0,1	3,8
2013	3,7	0	3,7
2014	3,7	0	3,6
2015	3,6	–0,1	3,5
2016	3,4	–0,2	3,4
2017	3,4	0	3,3
2018	3,3	–0,1	3,3
2019	3,2	–0,1	3,2
2020	3,1	–0,1	3,1
2021	2,9	–0,2	3,0
2022	2,9	0	2,9
2023	Прогностические данные		2,8
2024			2,8
2025			2,7
	Ме (95% ДИ)	Базисная абсолютная убыль, %	Коэффициент детерминации (R^2)
	3,65 (3,44–3,86)	–1,4	0,97

Коэффициент линейной регрессии b составил $-0,08$ при значении $p < 0,005$, что говорит о статистически значимом снижении уровня летальности. Линия тренда с коэффициентом детерминации R^2 равным $0,97$, предсказывает дальнейшую тенденцию к снижению летальности. Однако, учитывая увеличение доли запущенных стадий, можно предположить, что общая летальность в будущем не будет демонстрировать столь явное снижение (рисунок 3.7).

Для оценки эффективности вторичной профилактики были учтены следующие факторы: доля пациенток, выявленных в ходе профилактических

осмотров (активное выявление), и доля пациенток, у которых заболевание было обнаружено на ранней стадии (включая опухоли 0, I и II стадии, а также опухоли с неутонченной стадией).

При анализе доли пациенток, выявленных активно, были обнаружены некоторые особенности, которые позволили выдвинуть гипотезу о причинах роста заболеваемости РШМ с 2007 по 2018 г. и последующего снижения (рисунок 3.9).

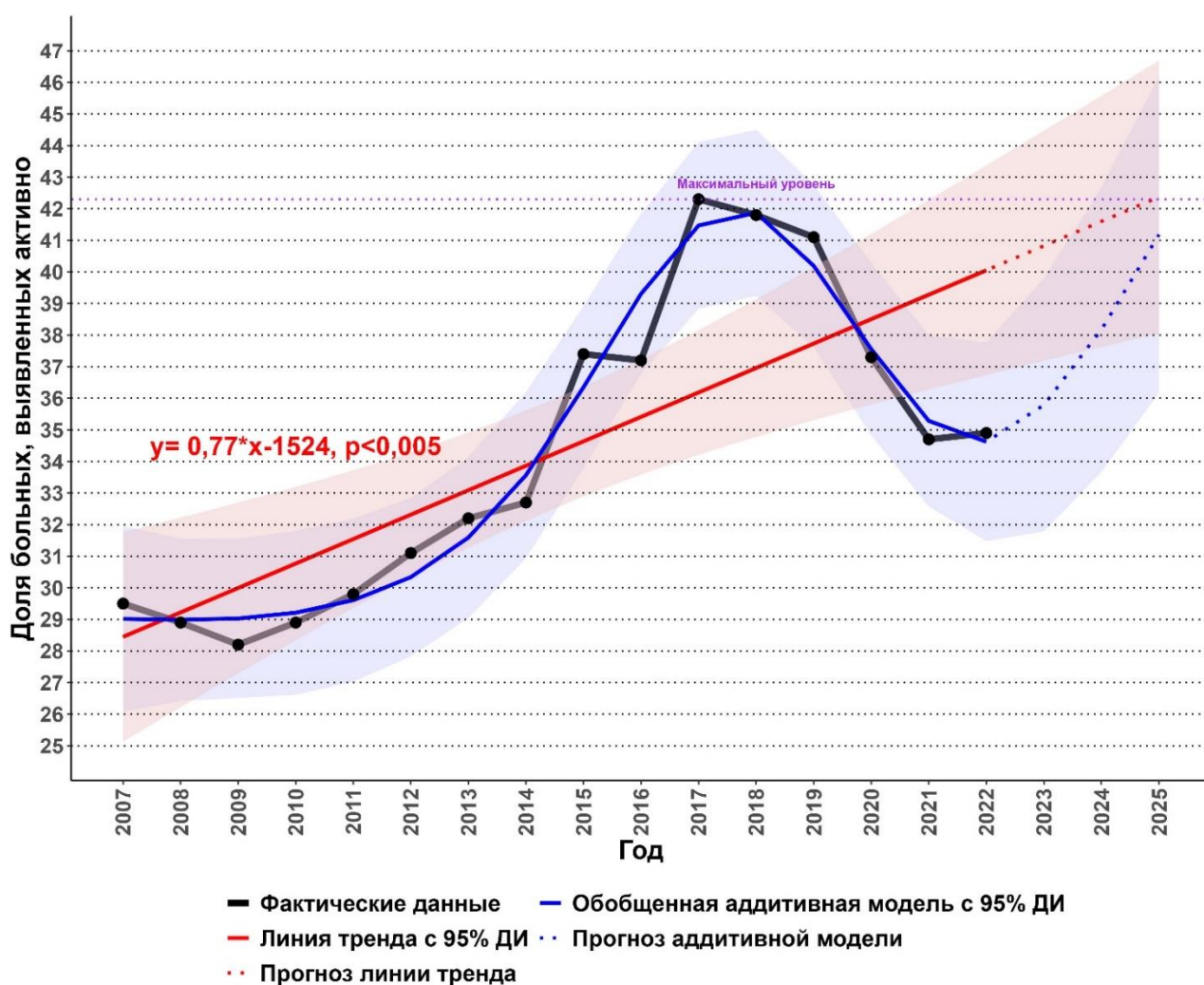


Рисунок 3.9 – Оценка доли больных РШМ, выявленных активно, в Российской Федерации с 2007 по 2022 г. и прогноз дальнейшего увеличения показателя до 2025 г.

С 2007 по 2017 г. удельный вес больных, выявленных активно, постоянно увеличивался и вырос почти в 1,5 раза: с 29,5 до 42,3% ($p < 0,005$).

Начиная с 2018 г. отмечается снижение доли больных, выявленных активно, в 1,2 раза: с 41,8 до 34,7% в 2021 г. ($p < 0,005$). В 2022 г. доля таких больных вновь выросла до 34,9%, однако это увеличение не было статистически значимым ($p > 0,05$). Вероятно, причиной снижения стало распространение COVID-19, о котором уже упоминалось ранее (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Динамика доли больных РШМ, выявленных активно, в Российской Федерации с 2007 по 2022 г.

Год	Доля больных, выявленных активно, %	Абсолютный прирост/убыль, %	Y для линии тренда	Y для аддитивной модели
2007	29,5	–	28,4	29,02
2008	28,9	–0,6	29,2	28,99
2009	28,2	–0,7	30,0	29,03
2010	28,9	0,7	30,8	29,21
2011	29,8	0,9	31,5	29,61
2012	31,1	1,3	32,3	30,34
2013	32,2	1,1	33,1	31,59
2014	32,7	0,5	33,9	33,56
2015	37,4	4,7	34,6	36,35
2016	37,2	–0,2	35,4	39,31
2017	42,3	5,1	36,2	41,47
2018	41,8	–0,5	37,0	41,87
2019	41,1	–0,7	37,7	40,19
2020	37,3	–3,8	38,5	37,56
2021	34,7	–2,6	39,3	35,28
2022	34,9	0,2	40,1	34,62
2023	Прогностические данные		40,8	35,79
2024			41,6	38,18
2025			42,4	41,18
	Me (95% ДИ)	Базисный абсолютный прирост, %	Коэффициент детерминации (R^2)	Коэффициент детерминации (R^2)
	34,7 (31,99–37,41)	5,4	0,58	0,97

Коэффициент линейной регрессии b составил 0,77 при $p < 0,005$. Это подтверждает вывод о статистически значимом увеличении доли пациенток, выявленных активно. Коэффициент детерминации R^2 для линейной регрессии имел низкое значение — 0,58. Для более точной аппроксимации была использована обобщённая аддитивная модель, которая показала схожие с линией тренда

тенденции к увеличению количества выявленных активно больных до 2025 г., но эти тенденции не были такими явными (41,18 и 42,40 соответственно)

Была обнаружена сильная взаимосвязь между двумя переменными: заболеваемостью РШМ на 100 тысяч женщин и долей пациенток, выявленных в ходе активного скрининга. Коэффициент корреляции Пирсона (r) составил 0,9.

Эта зависимость позволяет предположить, что рост заболеваемости РШМ может быть связан с эффективностью системы скрининговых мероприятий. Поэтому анализ только заболеваемости без учёта эффективности скрининга может привести к неверным выводам. Эта информация крайне важна при проведении эпидемиологических исследований в области онкологии. Вероятно, оценка заболеваемости должна проводиться вместе с оценкой других факторов, характеризующих качество онкологической помощи, для получения более точных прогнозов и заключений.

Для удобства данные о заболеваемости и удельном весе активно выявленных больных были нормированы от 0 до 1 в период с 2007 по 2022 г. На рисунке 3.10 видно, как коррелируют между собой эти две переменные. С 2019 по 2021 г. наблюдалось схожее снижение показателей, а в 2022 г. — схожий рост.

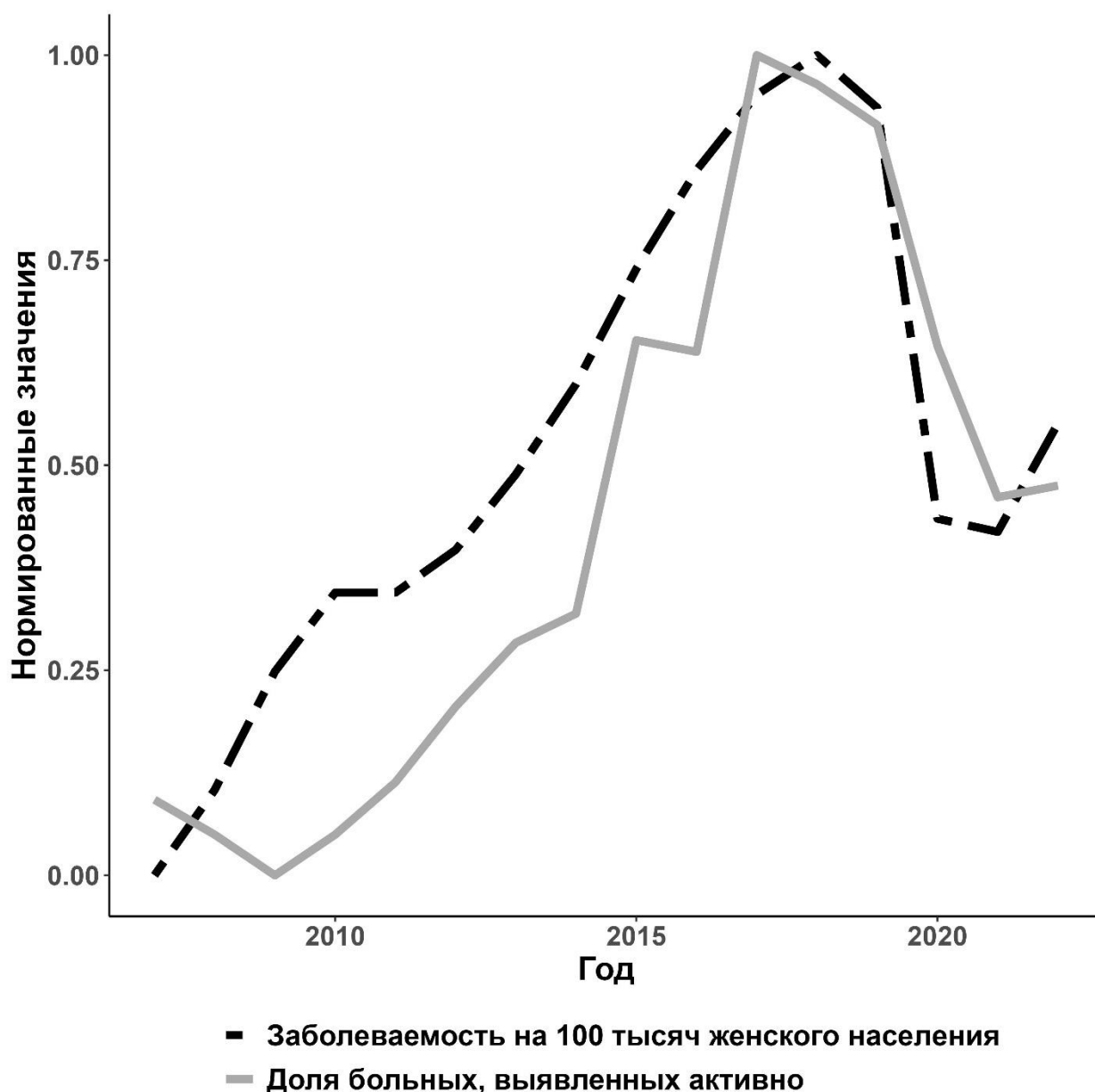


Рисунок 3.10 – Нормированные показатели заболеваемости РШМ на 100 тысяч женщин и нормированные показатели доли пациенток, выявленных на ранней стадии

При анализе доли пациенток, у которых рак был выявлен на ранней стадии, было обнаружено, что преинвазивный рак (рак *in situ*) в популяции недооценён. Если сравнить общее количество зарегистрированных пациенток с I стадией РШМ и пациенток с раком *in situ*, то можно увидеть, что за последние 16 лет было зарегистрировано в 2,5 раза больше пациенток с I стадией рака ($p < 0,001$) (рисунок 3.11).

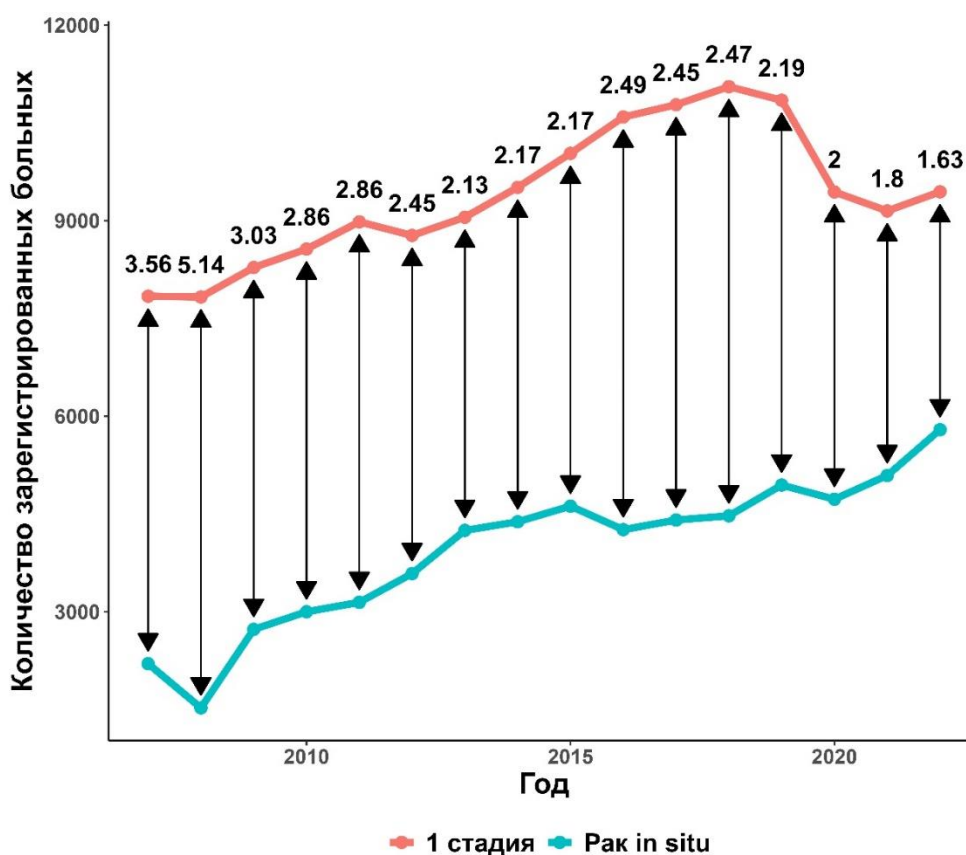


Рисунок 3.11 – Соотношение числа зарегистрированных больных с I стадией РШМ и больных с раком *in situ* шейки матки с 2007 по 2022 г.

Над красной кривой указано, во сколько раз чаще выявляются пациентки с I стадией РШМ по сравнению с пациентками, у которых был обнаружен только рак in situ

Несмотря на то что рак *in situ* недооценивается в отчётных формах, доля больных с ранними стадиями рака (0, I и II стадиями) в Российской Федерации увеличивалась с 64,2% в 2007 г. до 74,3% в 2019 г. ($p < 0,005$). Последнее может свидетельствовать об улучшении диагностики РШМ на ранних стадиях в стране (рисунок 3.12).

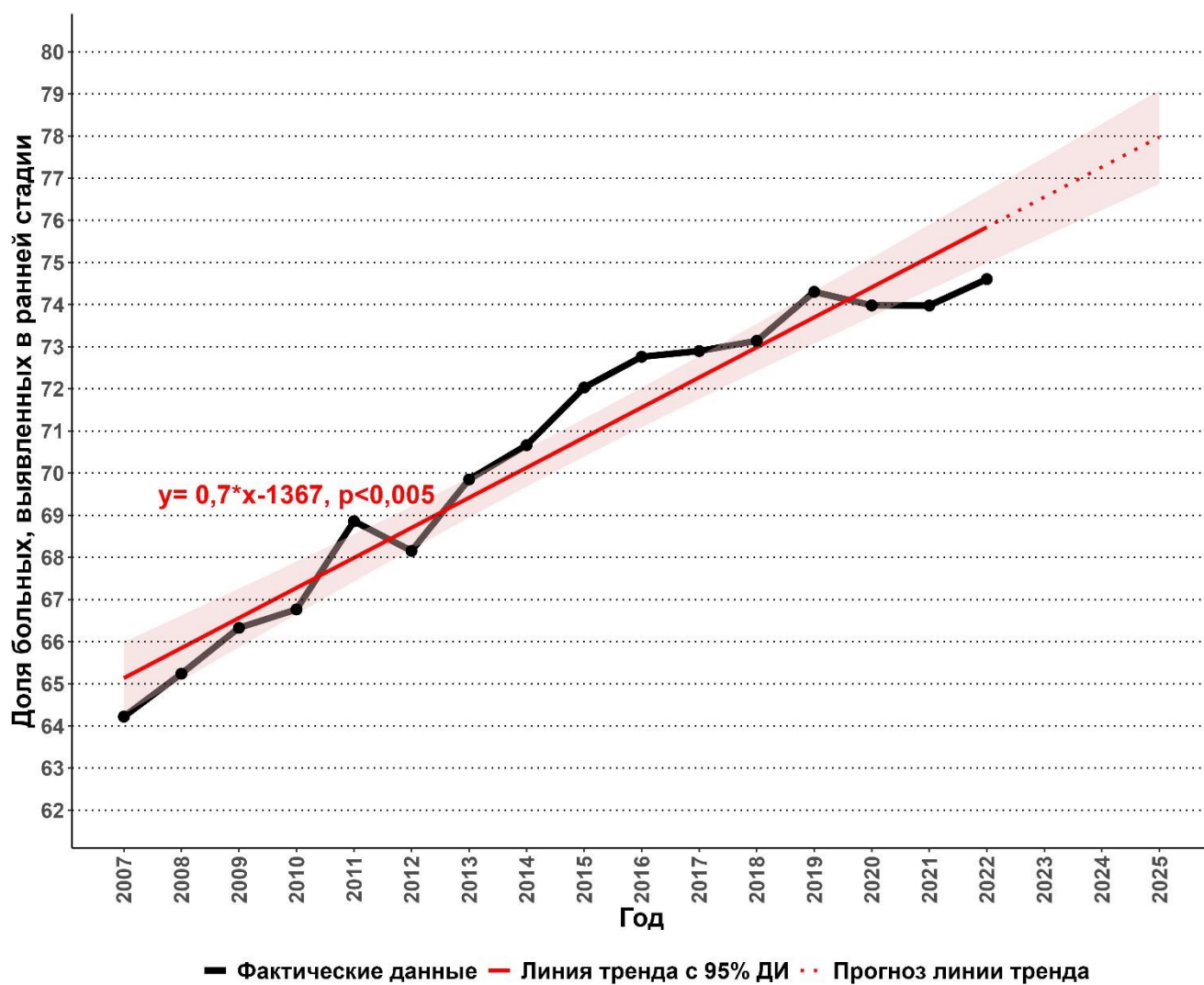


Рисунок 3.12 – Оценка доли больных РШМ, выявленных в ранней стадии РШМ, с 2007 по 2022 г. и прогноз дальнейшего увеличения показателя до 2025 г.

После 2019 г. наблюдались незначительные изменения, но в 2022 г. доля пациенток, выявленных на ранней стадии заболевания, превысила показатели 2019 г. и составила 74,6% (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Динамика доли больных РШМ, выявленных в ранней стадии, с 2007 по 2022 г.

Год	Доля больных, выявленных в ранней стадии, %	Абсолютный прирост/убыль, %	Y для линии тренда
2007	64,2	–	65,1
2008	65,2	–0,6	65,8
2009	66,3	–0,7	66,6
2010	66,8	0,7	67,3
2011	68,9	0,9	68,0
2012	68,2	1,3	68,7
2013	69,8	1,1	69,4
2014	70,7	0,5	70,1
2015	72,0	4,7	70,8
2016	72,8	–0,2	71,6
2017	72,9	5,1	72,3
2018	73,1	–0,5	73,0
2019	74,3	–0,7	73,7
2020	74,0	–3,8	74,4
2021	74,0	–2,6	75,1
2022	74,6	0,2	75,8
2023	Прогностические данные		76,6
2024			77,3
2025			78,0
	Me (95% ДИ)	Базисный абсолютный прирост, %	Коэффициент детерминации (R ²)
	71,35 (69,17–73,52)	10,39	0,95

Коэффициент линейной регрессии b составил 0,71, а p -значение было меньше 0,005. Это свидетельствует о статистически значимом увеличении доли пациенток, выявленных на ранней стадии заболевания. Коэффициент детерминации R^2 равен 0,95. Это позволяет предположить, что к 2025 г. и, возможно, в последующие годы доля пациенток, выявленных на ранней стадии, будет продолжать расти и может достичь почти 80%.

3.2. Кластеризация показателей заболеваемости раком шейки матки в регионах Российской Федерации и анализ факторов, характеризующих состояние онкологической помощи

Для оценки распределения заболеваемости РШМ по территории страны в период с 2007 по 2022 г., а также выявления регионов с повышенным риском заболевания был проведён кластерный анализ стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости РШМ в регионах России за период с 2007 по 2022 г. [23] (рисунок 3.13).

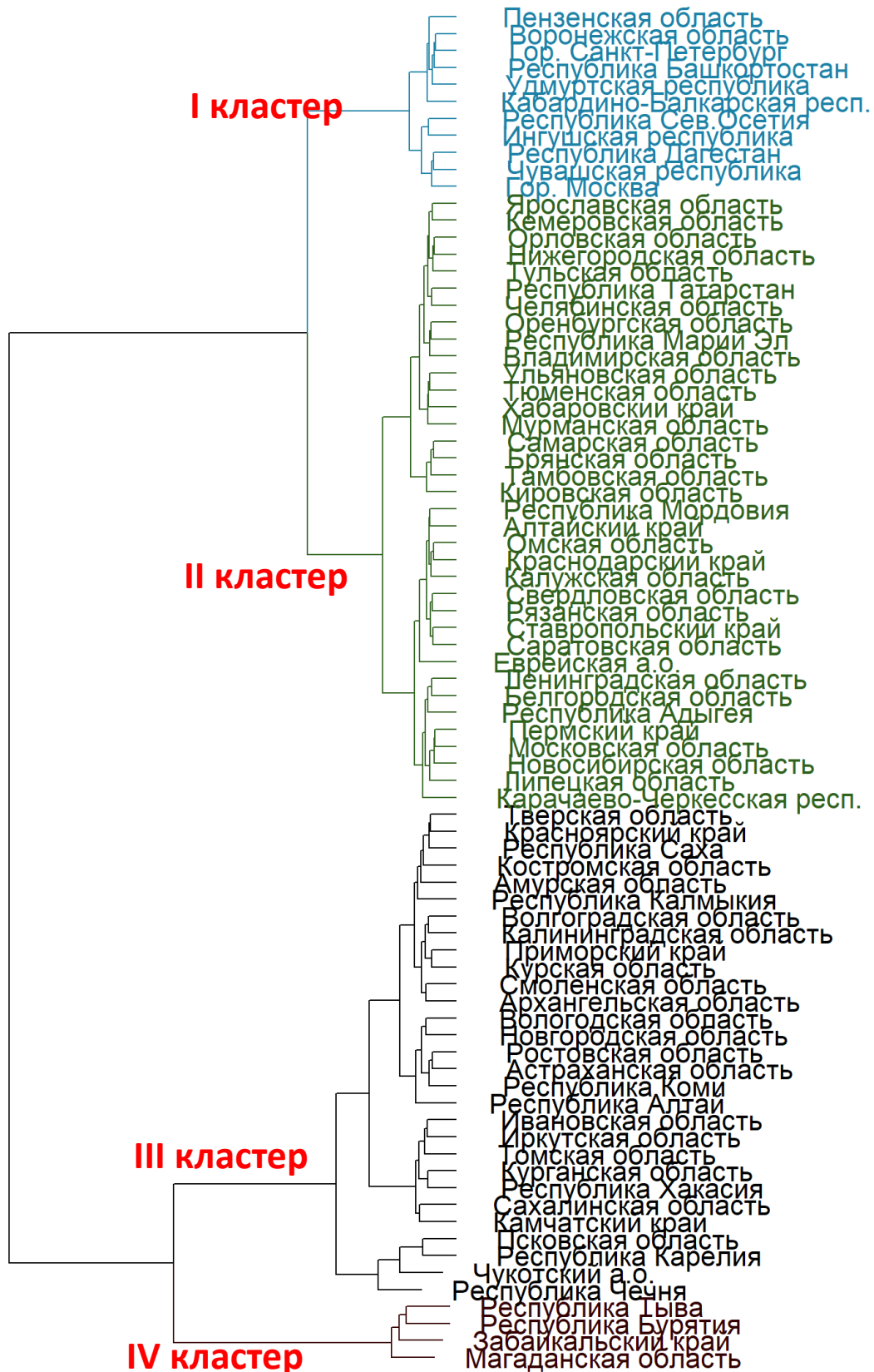


Рисунок 3.13 – Результаты кластерного анализа при оценке стандартизованного показателя заболеваемости среди 80 регионов с 2007 по 2022 г.

Красным цветом отмечены номера выделенных кластеров

Были определены регионы с «благополучной» ситуацией по эпидемиологическим показателям и «регионы риска». В I и II кластерах медиана заболеваемости за последние 16 лет была низкой и составляла 10,37 и 14,16 случая на 100 тысяч женского населения соответственно. В то же время в III и IV кластерах заболеваемость была выше и составляла 18,42 и 29,28 случая на 100 женского населения соответственно (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнение стандартизованного показателя заболеваемости в 2007–2022 гг. между выделенными кластерами регионов Российской Федерации

	В Российской Федерации	I кластер	II кластер	III кластер	IV кластер
Медиана (95% ДИ)	13,9 (13,35–14,45)	10,37 (9,89–10,85)*	14,16 (13,37–14,94)	18,42 (17,64–19,21)*	29,28 (25,25–33,31)*

**Различия статистически значимы ($p < 0,001$), при сравнении с данными по всей России. Показатель заболеваемости стандартизован на возраст.*

Сопоставление результатов кластерного анализа с данными таблицы позволяет выделить четыре региона с наиболее высоким уровнем заболеваемости, которые относятся к IV кластеру: это республики Тыва и Бурятия, Забайкальский край и Магаданская область. Установлено, что с 2007 по 2022 г. медиана стандартизованного показателя заболеваемости в этих регионах была почти в 2 раза выше, чем в России (13,90 против 29,28, $p < 0,001$). Кроме того, этот показатель был почти в 3 раза выше, чем в регионах из I кластера (10,37 против 29,28, $p < 0,001$). По-видимому, основной причиной такого высокого уровня заболеваемости в этих регионах является недостаточный объём лечебно-профилактических мероприятий.

Важно отметить, что регионы из IV кластера имеют самый высокий уровень заболеваемости в стране. Однако при эпидемиологическом анализе необходимо также учитывать данные по III кластеру. В этих регионах заболеваемость с 2007 по 2022 г. также была выше общероссийского уровня (13,90 против 18,42, $p < 0,001$) и почти в 2 раза выше, чем в регионах I кластера (10,37 против 18,42, $p < 0,001$).

Оценка каждого региона по отдельности показала, что этот подход к кластеризации достаточно точно соотносится со средним значением стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости с 2007 по 2022 г.

В двух случаях классификация не отразила объективную принадлежность регионов к кластерам. Так, Тюменская область со средним значением $16,07 \pm 2,19$ на 100 тысяч женского населения и Челябинская область с показателем $15,84 \pm 2,27$ были отнесены ко II кластеру. При этом Курская область, имеющая более низкий уровень заболеваемости ($15,75 \pm 2,31$ на 100 тысяч женского населения), была отнесена к III кластеру.

Чтобы определить периоды «эпидемического неблагополучия» и оценить эпидемиологическую ситуацию в регионах, была составлена тепловая карта. Показано, что для некоторых территорий (рисунок 3.14), например, для Республики Чечня, в 2007–2010 гг. наблюдался период «эпидемического неблагополучия». Однако с 2011 г. уровень заболеваемости резко сократился. Также анализ показывает, что в 70% регионов в период пандемии COVID-19 наблюдалось снижение показателя заболеваемости.

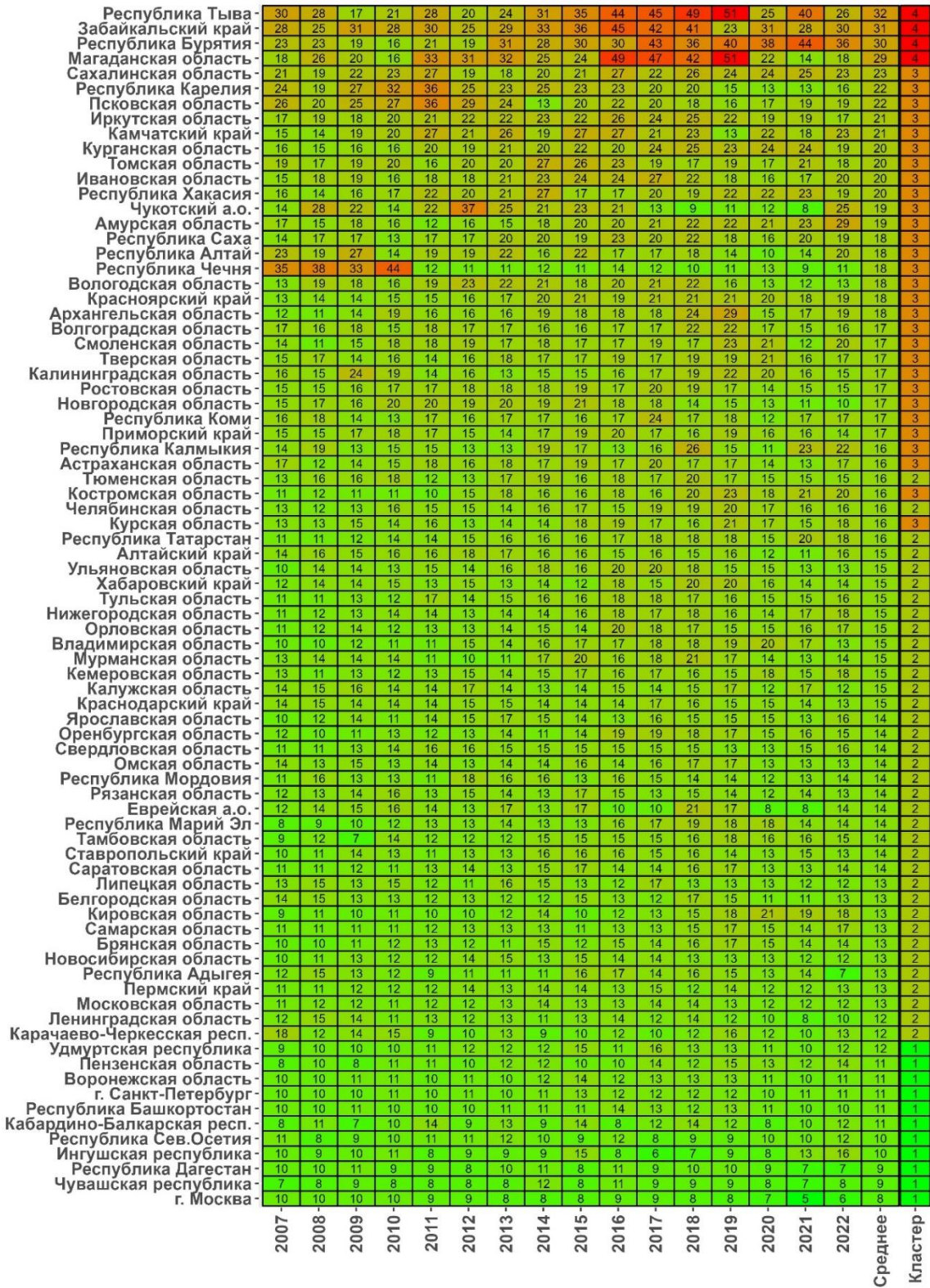


Рисунок 3.14 – Тепловая карта стандартизованного на возраст показателя заболеваемости РШМ на 100 тысяч женского населения
Чем ярче красный цвет ячейки, тем выше показатель заболеваемости в регионе

Тепловая карта позволяет проанализировать промежутки времени с высоким уровнем заболеваемости в регионах из IV кластера с 2016 по 2019 г., которые выделены красным цветом.

Важно отметить, что в некоторых регионах из III и IV кластера высокий показатель заболеваемости может быть связан с высокой эффективностью скрининговых мероприятий. Для оценки эпидемиологической ситуации заболеваемости РШМ при корреляции уровня с долей пациенток, выявленных активно, требуются более детальные анализ и оценка.

Таким образом, анализ показывает, что РШМ — одно из самых распространённых онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. В Российской Федерации заболеваемость РШМ постоянно растёт. С 2007 по 2018 г. уровень заболеваемости РШМ в нашей стране увеличивался, но с 2019 г. он начал снижаться. Вероятно, это связано с пандемией COVID-19. В публикациях отмечается, что в этот период регистрация случаев онкологических заболеваний была затруднена [63]. В 2022 г., когда влияние пандемии на работу онкологических служб стало менее выраженным, уровень заболеваемости начал расти. Согласно прогнозу, основанному на обобщённой аддитивной модели, ожидается, что уровень заболеваемости вернётся к допандемийному уровню в 2025 г.

За 16 лет изменения в возрастной структуре заболеваемости РШМ происходили, но они не были статистически значимыми ($p > 0,05$). В 2007 г. больше всего случаев было у женщин в возрасте 45–49 лет. К 2022 г. наибольшее число случаев стало среди женщин 40–44 лет. Это показывает небольшой сдвиг в возрастном распределении пациенток. Такие тенденции в заболеваемости более молодой группы можно рассматривать как негативный фактор. Важно отметить, что на женщин в возрасте от 15 до 49 лет, то есть на женщин репродуктивного возраста, приходится почти половина всех случаев рака. Это подчёркивает высокую социальную значимость данного заболевания.

С 2007 по 2022 г. общая летальность пациенток с РШМ и летальность в течение года после постановки диагноза статистически значимо снижались ($p < 0,001$), что связано с прогрессом в диагностике и лечении РШМ. Однако увеличение количества запущенных стадий в 2020 г. может быть обусловлено задержками в обнаружении и лечении, возможно, из-за ограничений, связанных с пандемией. Это может привести к увеличению летальности в ближайшие годы, так как запущенные стадии либо плохо поддаются лечению, либо лечатся только паллиативно.

За анализируемый период доля пациенток, у которых РШМ был выявлен на ранней стадии, систематически увеличивалась. Согласно прогнозам, выполненным на основе линии тренда, в 2025 г. эта доля составит 78%. Это свидетельствует о повышении эффективности вторичной профилактики и улучшении качества онкологической помощи населению. Анализ динамики доли пациенток, выявленных с помощью профилактических осмотров, показал корреляцию с уровнем заболеваемости (коэффициент корреляции Пирсона 0,9). Это позволяет предположить, что рост заболеваемости РШМ, вероятно, обусловлен эффективностью системы скрининговых мероприятий.

При анализе доли пациенток, у которых рак был выявлен на ранней стадии, было обнаружено, что преинвазивный рак (рак *in situ*) в популяции недооценён. Эта проблема актуальна и для других видов злокачественных новообразований. Система учёта преинвазивного рака всё ещё находится в стадии формирования [26].

В соответствии с утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [27], для постановки диагноза необходимо использовать международную гистологическую классификацию РШМ, опубликованную ВОЗ, в четвёртом издании. Данная классификация объединяет CIN III (тяжёлую дисплазию) и рак *in situ* в одну категорию – CIN III. Важно отметить, что форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» не включает случаи CIN III, хотя, согласно некоторым исследованиям, такие случаи встречаются в 20 раз чаще среди женщин

с ВПЧ-положительным статусом, чем инвазивный рак [22]. Это указывает на то, что статистическая форма № 7 не отражает реальную распространенность предраковой патологии и требует усовершенствования.

Многие авторы отмечают, что частота заболеваемости РШМ неодинакова в разных регионах России [26]. С помощью кластерного анализа стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости за период с 2007 по 2022 г. были выделены регионы с «благополучной» эпидемиологической ситуацией (I и II кластеры). В данных регионах медиана показателя заболеваемости РШМ была либо сопоставима со показателем в России, либо ниже. Также были определены регионы, относящиеся к категории «риска» (III и IV кластеры), где медиана показателя заболеваемости РШМ выше, чем в стране. Регионы с наиболее высоким показателем заболеваемости в Российской Федерации: республики Тыва и Бурятия, Забайкальский край и Магаданская область. Эти данные согласуются с результатами других исследований [21, 52]. При сравнении результатов кластерного анализа с показателем заболеваемости за аналогичный период было выявлено достаточно точное соответствие.

Необходимо подчеркнуть, что региональный скрининг не охватывает всех жителей региона. В 2017 г. доля больных, выявленных активно, составила чуть менее 50%, что было максимальным показателем за весь анализируемый период. Кроме того, согласно данным, до 30% случаев инвазивного рака диагностируется у женщин, регулярно проходящих профилактические осмотры [19]. Для исключения заболевания из популяции необходимо внедрение более эффективной системы вторичной профилактики, повышение качества диспансеризации и медицинских осмотров для женщин, а также проведение вакцинации населения [21].

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ

В целях научного обоснования и методического обеспечения внедрения риск-ориентированного генетического тестирования в систему эпидемиологического надзора за РШМ был разработан комплекс молекулярно-биологических методик, основанных на ПЦР в режиме реального времени.

В рамках данного исследования разработаны методики 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*. Здесь «rs» обозначает идентификатор полиморфизма в международных базах данных [109].

Выбор генетических маркеров осуществлялся на основе анализа литературных источников, включающих исследования типа «случай–контроль», и исследований GWAS, в которых оценивалось влияние генетических вариаций на клинический исход у пациенток. Основные критерии отбора полиморфизмов основывались на двух аспектах:

1. Генетические особенности российской популяции, которые, согласно исследованиям, в большинстве случаев (за исключением некоторых малых этнических групп) схожи с генетическими особенностями европейских популяций.

2. Необходимость коррекции на множественную проверку гипотез в GWAS, что снижает допустимый уровень статистической значимости до $p < 5 \times 10^{-8}$ из-за анализа более миллиона генетических маркеров. Это обеспечивает снижение вероятности ложноположительных результатов и повышает воспроизводимость данных [74].

Исходя из указанных критериев, был проведён метаанализ исследований «случай–контроль», фокусирующихся на европеоидной популяции, для обобщения

данных о генетических рисках РШМ. Также были рассмотрены GWAS с участием европеоидных популяций, где p -значения для ассоциаций генетических маркеров с РШМ были ниже порога $0,05 \times 10^{-6}$ (рисунок 4.1).

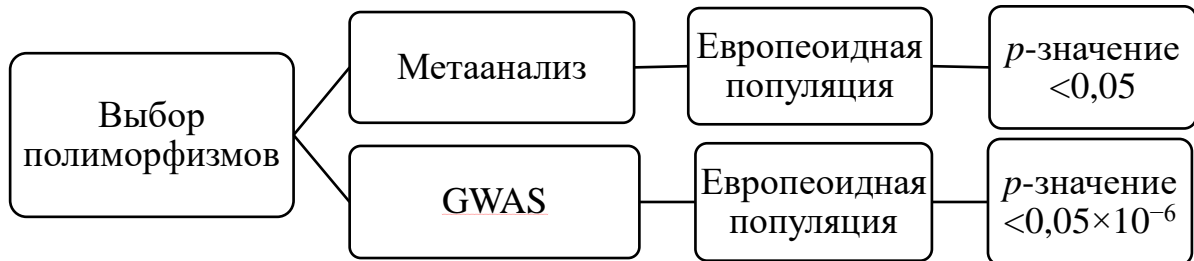


Рисунок 4.1 – Схема отбора генетических полиморфизмов для разработки набора реагентов

В результате метаанализа были отобраны полиморфизмы: *rs1048943* в гене *CYP1A1*, *rs1801133* в *MTHFR*, *rs4646903* в *CYP1A1*. Изменения в этих полиморфизмах статистически значимо влияют на риск развития РШМ (рисунок 4.2).

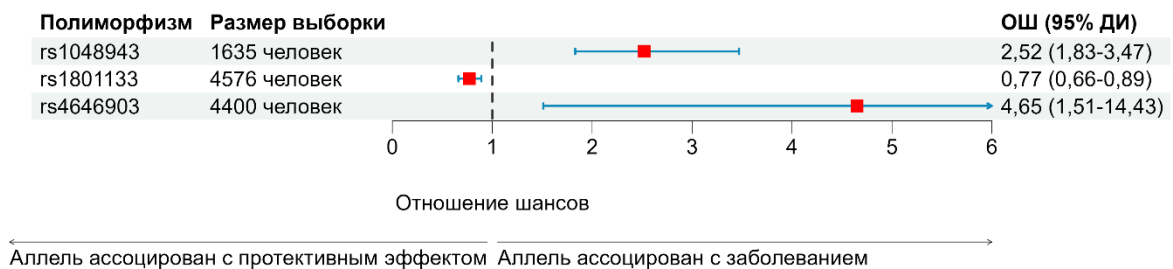


Рисунок 4.2 – Отношения шансов для отобранных полиморфизмов по результатам метаанализа

Согласно анализу данных литературы:

- Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин © в полиморфном локусе под номером *rs1048943* в гене *CYP1A1* у пациентки увеличивает шансы развития РШМ в 2,52 раза (95% ДИ 1,83–3,47, $p < 0,005$).

- Аналогичная замена в локусе *rs4646903* в гене *CYP1A1* увеличивает шансы в 4,65 раза (95% ДИ 1,51–14,43, $p < 0,005$).
- Замена гуанина (G) на аденин (A) в локусе *rs1801133* снижает шансы развития РШМ у пациентки в 0,77 раза (95% ДИ 0,66–0,89, $p < 0,005$).

Важно отметить, что наличие аллеля А в *rs1801133* ассоциировано со снижением риска РШМ, тогда как аллель G способствует его увеличению. Это подчёркивает необходимость разработки наборов реагентов для выявления таких полиморфизмов.

На основе результатов GWAS были дополнительно отобраны следующие полиморфизмы: *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* в *HLA-DQA1*, *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8* (рисунок 4.3) [5].

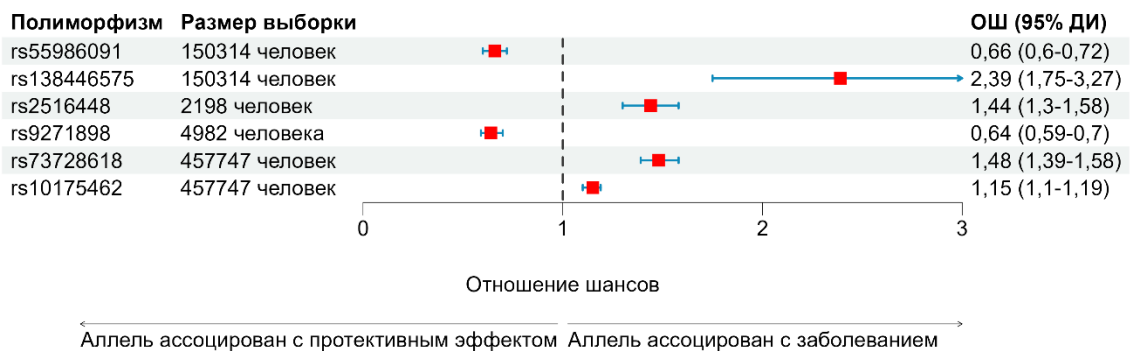


Рисунок 4.3 – Отношения шансов для полиморфизмов, отобранных из GWAS

Детальный анализ показал:

- Нуклеотидная замена гуанина (G) на аденин (A) в локусах под номерами: *rs138446575* в гене *TTC34* и *rs10175462* в *PAX8*, увеличивает шансы РШМ в 2,39 (95% ДИ 1,75–2,37) и 1,15 раза (95% ДИ 1,1–1,19) соответственно.
- В то же время в *rs55986091* в *HLA-DQB1* и *rs9271898* в *HLA-DQA1* подобная замена снижает шансы РШМ у пациентки в 0,66 (95% ДИ 0,6–0,72) и 0,64 раза (95% ДИ 0,59–0,7) соответственно. Для этих полиморфизмов, как упоминалось ранее, уровень статистической значимости $p < 5 \times 10^{-8}$.

Таким образом, для разработки методик были выбраны девять полиморфизмов в семи генах с целью определения и анализа распределения генетического риска в российской популяции. Последовательности ДНК соответствующих полиморфизмов получены из базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) [109].

На рисунке 4.4 представлен интерфейс базы данных NCBI на примере полиморфизма *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*. Данная информация использовалась для разработки методик, основанных на ПЦР, позволяющих определить генетический риск развития РШМ.

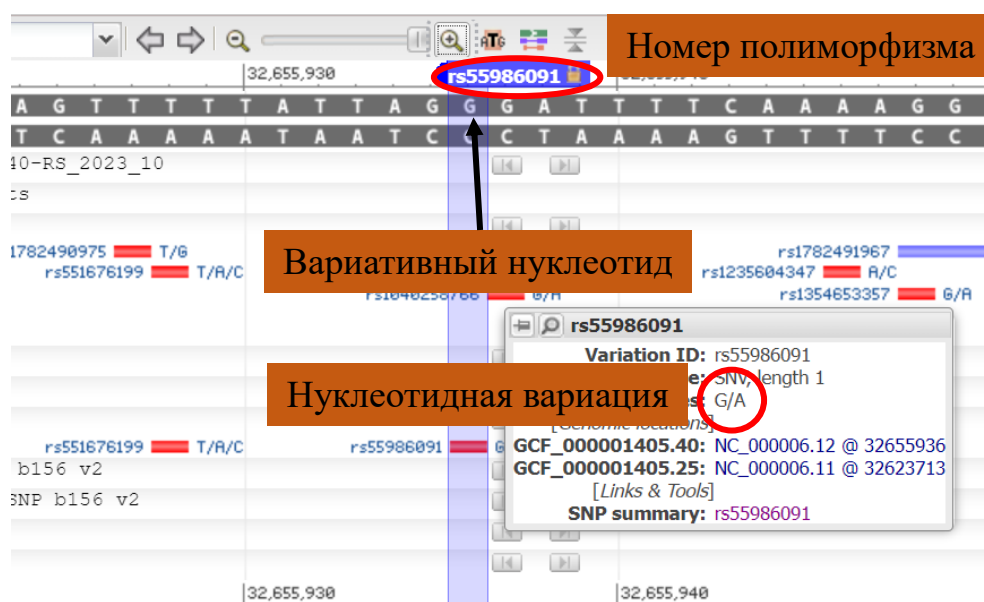


Рисунок 4.4 – Интерфейс базы данных NCBI

Исходя из полученных данных, по номеру полиморфизма определены его координаты в геноме человека и нуклеотидная последовательность для подбора праймеров и зондов. Кроме того, была установлена конкретная нуклеотидная вариация. Например, для *rs55986091* это замена гуанина (G) на аденин (A). Таким образом, были разработаны девять методик, основанных на амплификации участков геномной ДНК человека, содержащих следующие вариации: *rs1048943* (T>C), *rs1801133* (G>A), *rs4646903* (T>C), *rs55986091* (G>A), *rs138446575* (G>A), *rs2516448* (T>C), *rs9271898* (G>A), *rs73728618* (T>A) и *rs10175462* (G>A). Здесь «>» обозначает знак замены нуклеотида.

Амплификация осуществлялась с использованием специфичных к указанным участкам праймеров и Taq-полимеразы. В состав реакционной смеси, помимо праймеров, входили также специфичные к определённому аллелю олигонуклеотидные зонды с флуоресцентными метками.

Для детекции референтного аллеля использовались олигонуклеотиды, меченные флуоресцеином (FAM), а для определения альтернативного аллеля, ассоциированного с РШМ, — родамином 6G (R6G). В качестве тушителя флуоресценции применялся BHQ1 (рисунок 4.5).

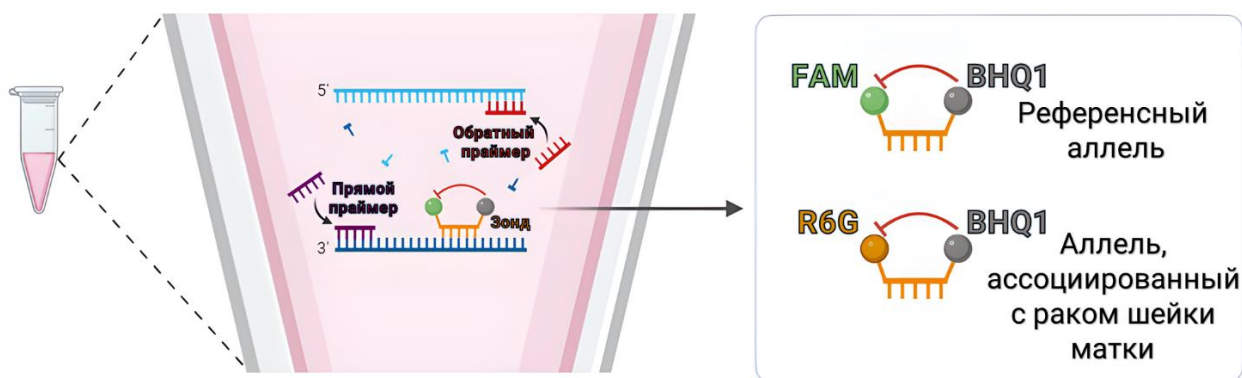


Рисунок 4.5 – Схематическое представление состава набора реагентов

Дополнительная специфичность достигалась за счёт использования конформационно-блокированных нуклеотидов в составе зонда, которые увеличивают температуру отжига. Эта модификация позволяет избежать неспецифической гибридизации и при аллель-специфической детекции, когда аллели различаются лишь на один нуклеотид, значительно повысить как специфичность, так и чувствительность методики.

Итоговый состав методик для детекции аллелей, ассоциированных с развитием РШМ, включал олигонуклеотидные праймеры, флуоресцентные зонды (таблица 4.1), дезоксинуклеозидтрифосфаты (концентрация 0,44 мМ), а также дополнительные реагенты: $MgCl_2$ и рекомбинантную Taq ДНК-полимеразу.

Таблица 4.1 – Последовательности олигонуклеотидов в составе разработанных методик

Номер полиморфизма (Изменение)	Название олигонуклеотида (концентрация, мМ)	Последовательность
rs138446575 G>A	6575-F (0,4)	CACCTGGCAACTTGCAGACAG
	6575-R (0,4)	AGGACGTCCTCGCCACAT
	6575-G (0,04)	(FAM)G+CC+TT+CCTG+GGT(BHQ1)
	6575-A (0,12)	(R6G)AG+CC+TT+TC+TGG+GT(BHQ1)
rs55986091 G>A	6091-F (0,6)	TCTTTTTTATTTTTCCTAAGAGTCGAT
	6091-R (0,6)	GCAATTTTAATTTTCGCCTCAGTC
	6091-G (0,12)	(FAM)T+TA+TT+AG+GGA+T+TT+TCA(BHQ1)
	6091-A (0,12)	(R6G)T+T+AT+TAG+AG+A+TT+T+TCAA(BHQ1)
rs1048943 T>C	8943-F (0,4)	CGACAAGGTGTTAAGTGAGAAGGTG
	8943-R (0,4)	AGGATAGCCAGGAAGAGAAAGACC
	8943-T (0,08)	(FAM)GA+GACC+AT+TGC+CC(BHQ1)
	8943-C (0,12)	(R6G)G+AG+ACC+G+TT+GCC(BHQ1)
rs2516448 T>C	6448-F (0,4)	CTGTCTCTTTCATACATACACACACATA
	6448-R (0,4)	GCATCCCTCTACTAGAACTAGGTTTTATGC
	6448-T (0,04)	(FAM)AC+AC+AT+A+TAG+C+TG+AA(BHQ1)
	6448-C (0,12)	(R6G)AC+AC+AT+A+CAGC+TG+AA(BHQ1)
rs9271898 G>A	1898-F (0,4)	CTGGCAGACTAAGCCATGAAGACTGTA
	1898-R (0,4)	CTCCACTTACTCATCTCTTGTGGTCTC
	1898-G (0,04)	(FAM)A+A+TA+ATA+T+GAA+AAG+TA+TT(BHQ1)
	1898-A (0,12)	(R6G)A+A+AT+AATAT+A+AA+AAG+TATT(BHQ1)
rs73728618 T>A	8618-F (0,4)	CATTCACCATGTTGTACAACCATCACTT
	8618-R (0,4)	ACTGTTTAATGGGTACAAGGTCTCCTT
	8618-T (0,04)	(FAM)GT+T+C+CA+T+AA+CAT+T(BHQ1)
	8618-A (0,12)	(R6G)G+TT+C+C+A+A+AA+CAT+T(BHQ1)
rs10175462 G>A	5462-F (0,4)	CCTCGCTATGAATTCATCTCCTCTAC
	5462-R (0,4)	CAGTCAACATGGGCCTATGCTTTC
	5462-G (0,04)	(FAM)CC+TA+TT+TT+A+G+GA+AG(BHQ1)
	5462-A (0,12)	(R6G)CC+T+ATT+TT+A+A+G+A+AG(BHQ1)
rs1801133 G>A	1133-F (0,4)	GAATGTGTCAGCCTCAAAGAA
	1133-R (0,4)	GAAGCACTTGAAGGAGAAGGT
	1133-G (0,04)	(FAM)AA+ATC+G+GC+TCC+CG(BHQ1)
	1133-A (0,12)	(R6G)AA+ATC+G+AC+TCC+CG(BHQ1)
rs4646903 T>C	6903-F (0,4)	GTGCCTGCGGCCCAACTA
	6903-R (0,04)	CAGGCTGGAGTGCCTGGTACCA
	6903-T (0,04)	(FAM)GAG+CCC+AGG+AGG(BHQ1)
	6903-C (0,12)	(R6G)G+AGCCC+GGGAGG+A(BHQ1)

F — прямой праймер, *R* — обратный праймер, знак «+» стоит перед конформационно-блокированным нуклеотидом, жирным шрифтом выделена нуклеотидная замена, детектируемая зондом.

Результаты проведения методик интерпретируются следующим образом:

- Если для исследуемого образца ДНК, экстрагированного из цельной венозной крови пациента, регистрируется флуоресцентный сигнал по каналу FAM и отсутствует сигнал по каналу R6G, то образец является гомозиготным по референтному аллелю. Это означает, что пациент имеет две копии референтного аллеля в геноме.
- Если регистрируется сигнал по каналу R6G и отсутствует сигнал по каналу FAM, то образец гомозиготен по альтернативному аллелю, то есть пациент имеет две копии альтернативного аллеля в геноме.
- Если наблюдаются сигналы по обоим каналам (FAM и R6G), то образец является гетерозиготным; у пациента присутствуют оба варианта аллеля в геноме (рисунок 4.6).

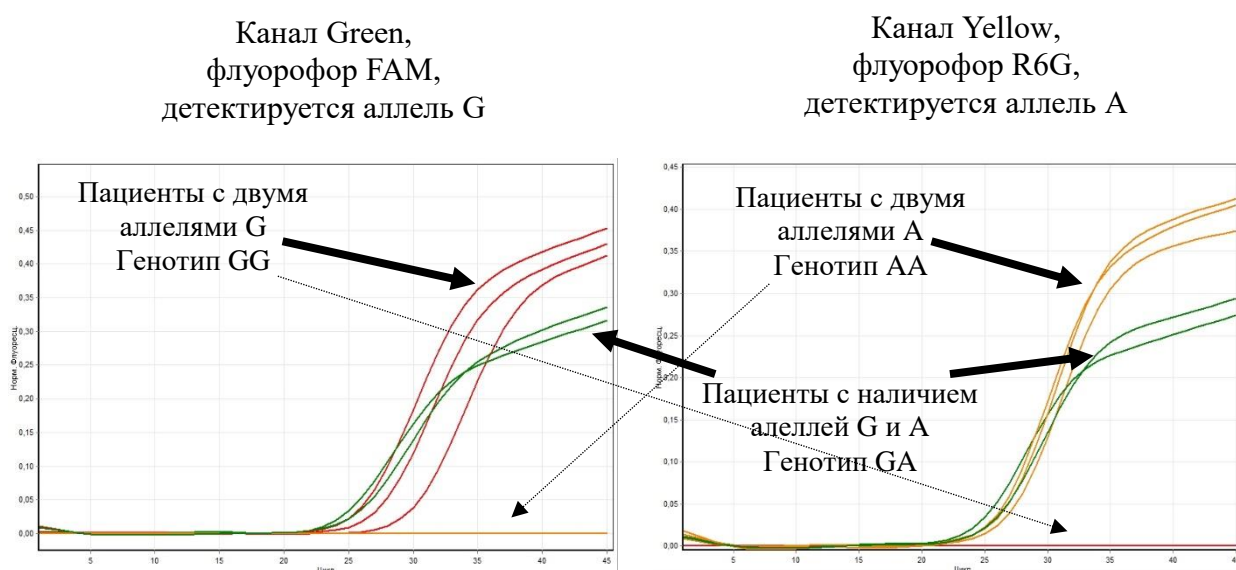


Рисунок 4.6 – Пример использования методики для определения генотипа в полиморфном локусе под номером *rs55986091* в гене *HLA-DQB1* на приборе Rotor-Gene Q

Пример использования методики и интерпретации результатов можно рассмотреть на определении генотипа в полиморфном локусе *rs55986091* гена *HLA-DQB1*, где происходит замена гуанина (G) на аденин (A). Как было указано, аллель

А обладает протективным эффектом против РШМ. На рисунке 4.6 представлена схема интерпретации результатов для данного примера.

Для образцов, отмеченных жёлтой кривой, регистрируется сигнал по каналу Yellow и отсутствует сигнал по каналу Green, что означает наличие генотипа AA — две копии аллеля А в геноме. Образцы ДНК пациентов, отмеченные зелёной кривой, показывают сигналы по обоим каналам, свидетельствуя о генотипе GA и наличии обоих вариантов аллеля в геноме.

Для удобства оценки результатов методик использовался график анализа распределения в программном обеспечении прибора Rotor-Gene Q (рисунок 4.7).

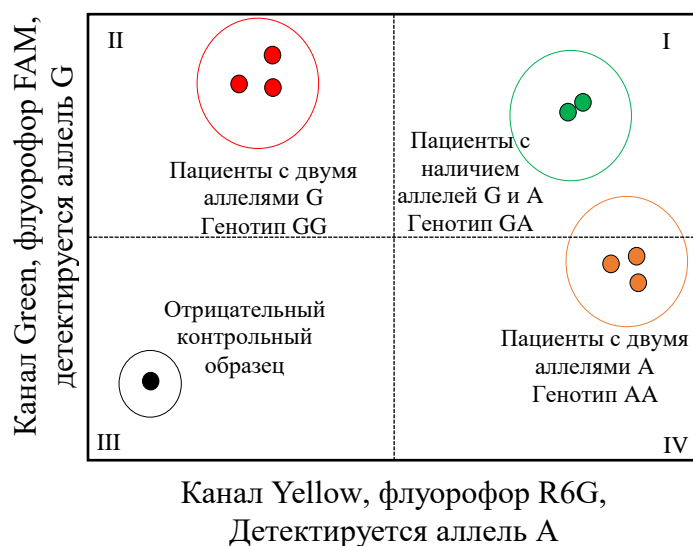


Рисунок 4.7 – Пример графика анализа распределения в программном обеспечении прибора Rotor-Gene Q при определении генотипа в полиморфном локусе под номером *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*

На данном графике (рисунок 4.7) по оси ординат откладываются нормализованные значения флуоресценции по каналу Green (FAM), а по оси абсцисс — по каналу Yellow (R6G). Если для образца от пациента регистрируется сигнал по каналу Green и отсутствует по Yellow, он попадает во вторую четверть графика и соответствует генотипу GG. При регистрации сигнала по Yellow и отсутствии по Green образец попадает в четвертую четверть графика, что соответствует генотипу AA. Если присутствуют сигналы по обоим каналам,

образец располагается в первой четверти (генотип GA). Отсутствие сигналов по обоим каналам (третья четверть) может свидетельствовать об ошибке в эксперименте или отсутствии образца ДНК. Интерпретация результатов в зависимости от положения на графике также представлена на рисунке 4.7 для полиморфного локуса *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*.

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. Полученные результаты тестирования приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты тестирования разработанных методик на образцах ДНК пациентов

Методика	<i>rs138446575</i>	<i>rs1801133</i>	<i>rs10175462</i>	<i>rs55986091</i>	<i>rs2516448</i>	<i>rs9271898</i>	<i>rs73728618</i>	<i>rs4646903</i>	<i>rs1048943</i>
Ген	<i>TTC34</i>	<i>MTNFR</i>	<i>PAH8</i>	<i>HLA-DQB1</i>	<i>MICA</i>	<i>HLA-DQA1</i>	<i>HLA-DQA1</i>	<i>CTP1A1</i>	<i>CTP1A1</i>
Пациенты с гомозиготным генотипом по референтному аллелю	47 (47)	20 (20)	18 (18)	41 (41)	20 (20)	14 (14)	41 (41)	40 (40)	47 (47)
Пациенты с гетерозиготным генотипом	3 (3)	23 (23)	25 (25)	4 (4)	21 (21)	22 (22)	8 (8)	9 (9)	2 (3)
Пациенты с гомозиготным генотипом по вариантному аллелю	0	7 (7)	7 (7)	6 (6)	9 (9)	15 (15)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Точность	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

В скобках указано количество образцов, подтверждённых секвенированием.

Анализ данных таблицы 4.2 позволяет сделать вывод, что точность определения генотипов с помощью разработанных методик составила 100%, при сравнении с референсным методом секвенирования. Дискордантных образцов выявлено не было. В процессе проверки методики для определения генотипов в полиморфном локусе *rs138446575* гена *TTC34* не было найдено образцов с гомозиготным генотипом по альтернативному аллелю из-за низкой частоты данного аллеля в популяции.

Таким образом, на основе анализа литературных источников были отобраны девять полиморфных локусов в семи генах: *rs1048943* в гене *CYP1A1*, *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs138446575* в *TTC34*, *rs2516448* в *MICA*, *rs9271898* и *rs73728618* в *HLA-DQA1*, *rs10175462* в *PAX8*, *rs1801133* в *MTHFR*, *rs4646903* в *CYP1A1*. Данные полиморфные локусы, по результатам статистического анализа, значимо ассоциированы с развитием РШМ в европейской популяции.

Для тестирования выбранных полиморфизмов на российской популяции и среди пациенток с патологией шейки матки были разработаны девять методик, основанных на ПЦР в режиме реального времени. Разработанные методики продемонстрировали 100% точность при сравнении с референсным методом секвенирования; дискордантных образцов выявлено не было. Таким образом, предложенные методики позволяют качественно определять генотип по указанным полиморфным локусам.

При условии получения распределения генетического риска, аналогичного данным литературных источников, после тестирования на российской популяции возможно применение этих методик в риск-ориентированном генетическом тестировании в системе эпидемиологического надзора за РШМ.

ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОСНОВЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

5.1. Анализ распределения генетического риска в российской популяции

После разработки методик определения аллелей, связанных с риском развития РШМ, для следующих полиморфизмов: *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*, эти методики были протестированы на выборке российской популяции, включающей жителей Москвы и Московской области. Данный анализ необходим для оценки применимости данных о связи генетических вариантов с развитием РШМ, полученных из литературных источников, к российской популяции.

Для расчёта объёма выборки использовалась формула оценки ошибки выборки (20) с 95% ДИ [35]. При применении этой формулы к исследованиям по оценке генетического риска, «P» и «Q» представляют частоты соответствующих аллелей в популяции. Аллели — это различные варианты одного гена, встречающиеся в популяции. Поскольку у человека парные аутосомные хромосомы, каждый индивид может быть носителем либо двух одинаковых аллелей, либо двух разных вариантов [2]. В международной базе данных Ensembl информация о европейских популяциях основывается на данных крупных геномных проектов, таких как 1000 Genomes Project. В рамках этого проекта европейская популяция представлена следующими группами:

1. CEU (Utah Residents with Northern and Western European Ancestry): жители штата Юта (США) с северным и западным европейским происхождением.
2. TSI (Toscani in Italy): индивиды из Тосканы, представляющие южную Европу.

3. FIN (Finnish in Finland): представители финской популяции, относящиеся к северной Европе.

4. GBR (British in England and Scotland): жители Великобритании, преимущественно из Англии и Шотландии.

5. IBS (Iberian Population in Spain): жители Иберийского полуострова, главным образом из Испании.

Эти группы были выбраны для отражения генетической вариативности внутри Европы и включали индивидов с подтверждённым региональным происхождением (таблица 5.1) [2].

Таблица 5.1 – Доли референсных и альтернативных аллелей в европейской популяции в полиморфизмах, ассоциированных с РШМ, из базы данных Ensembl

Полиморфизм	rs138446575	rs1801133	rs10175462	rs55986091	rs2516448	rs9271898	rs73728618	rs4646903	rs1048943
Ген	TTC34	MTNFR	PAH8	HLA-DQB1	MICA	HLA-DQA1	HLA-DQA1	CTSLA1	CTSLA1
Доля референсного аллеля в популяции, %	97	64	61	85	61	49	90	89	97
Доля вариантного аллеля в популяции, %	3	36	39	15	39	51	10	11	3

Частота референсного аллеля варьировала от 49 до 97%, а альтернативного — от 3 до 51%. Эти данные могут быть использованы в формуле для расчёта необходимого объёма выборки при экстраполяции результатов на генеральную совокупность. В указанной формуле параметры P и Q принимают значения 0,49 и 0,51 или 0,97 и 0,03 соответственно. В медицинских исследованиях обычно допускается ошибка в пределах 5% [31]. Согласно графику (рисунок 5.1), чем реже

встречается аллель в популяции, тем меньший объем выборки требуется для достижения заданной точности оценки.

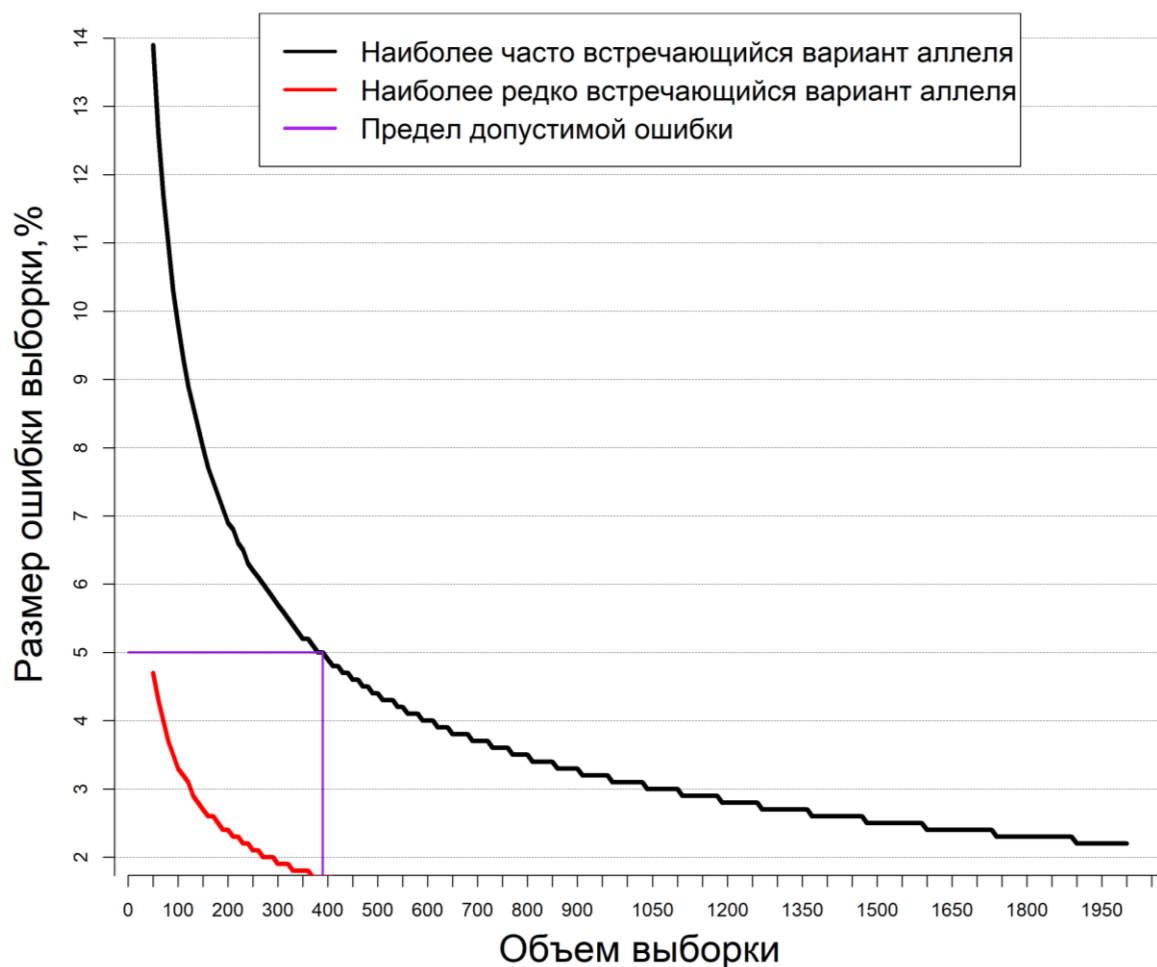


Рисунок 5.1 – Зависимость размера ошибки от объема выборки

Для минимизации ошибки при расчёте объема выборки следует рассматривать полиморфизмы с долями референсного и альтернативного аллелей около 49 и 51% соответственно. При таком распределении аллельных частот допустимая ошибка в 5% достигается при размере выборки, равном 390 субъектам (рисунок 5.1). Увеличивая размер выборки до 503 человек, можно снизить ошибку до 4,4% (рисунок 5.1). Это означает, что для данного полиморфизма при экстраполяции результатов на всю популяцию с 95% ДИ доля референсного аллеля будет составлять $49 \pm 4,4\%$, а альтернативного — $51 \pm 4,4\%$.

Для анализа распределения аллелей в популяции необходима абсолютно случайная выборка. Поскольку исследуемые маркеры расположены на аутосомных

(неполовых) хромосомах, пол индивидов не влияет на их распределение. Полиморфные варианты фиксированы в геноме и не изменяются на протяжении жизни. Исходя из этого, выборка формировалась случайным образом, без учёта каких-либо критериев, включая анамнез, возраст и пол.

Сформированная случайная выборка из 503 человек была генотипирована с использованием разработанных методик для девяти полиморфных вариантов в семи генах. Это позволило провести сравнение с европейской выборкой и оценить распределение генетического риска в российской популяции (рисунок 5.2).

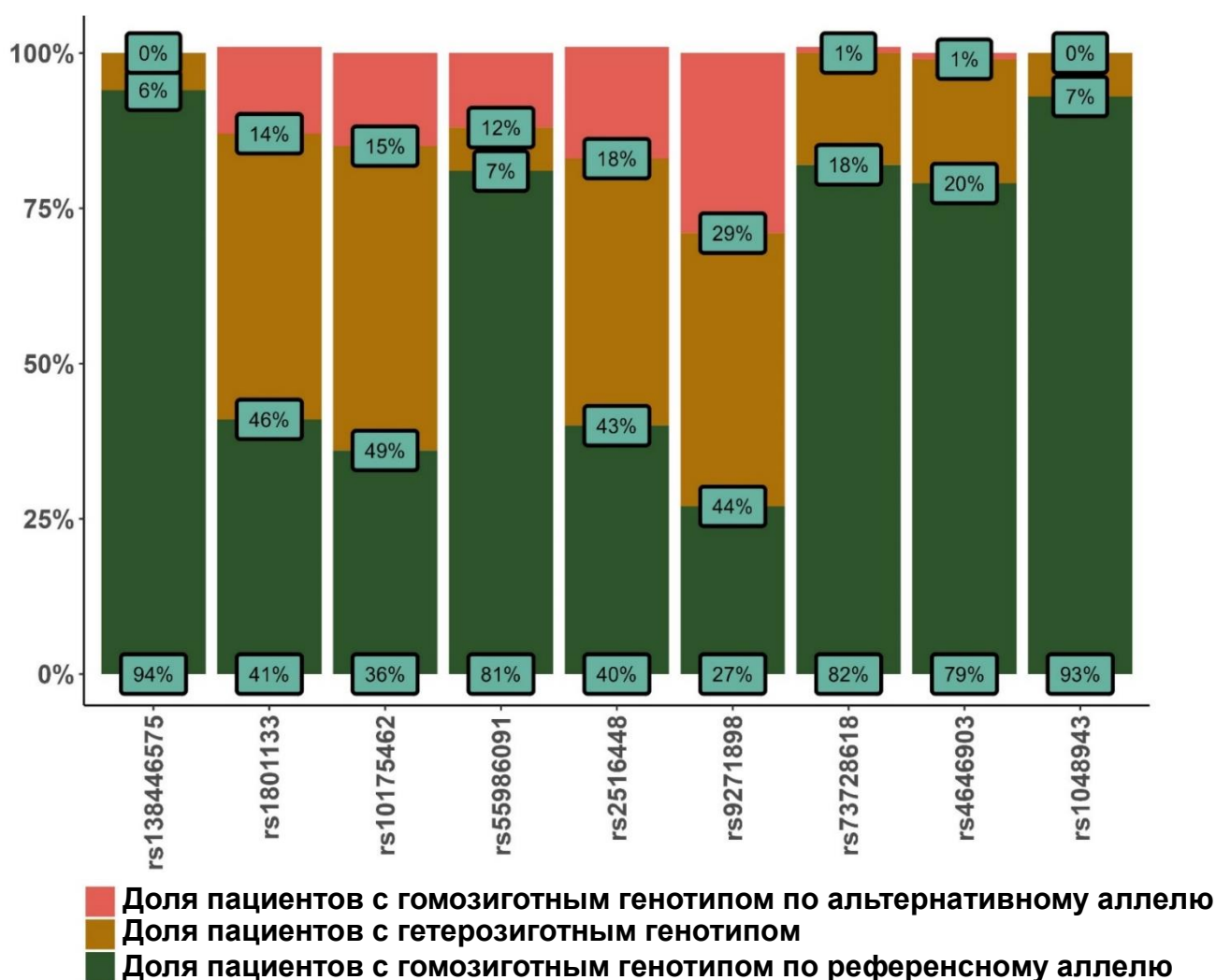


Рисунок 5.2 – Распределение генотипов в случайной выборке пациентов

Полученные результаты свидетельствуют о том, что российская популяция, включающая жителей Москвы и Московской области (рисунок 5.3), не отличается

по анализируемым полиморфным вариантам от европейской популяции, охватывающей жителей Северной, Восточной, Западной и Южной Европы (таблица 5.1). Это означает, что выводы, полученные на европейских выборках, могут быть применимы к российской популяции.

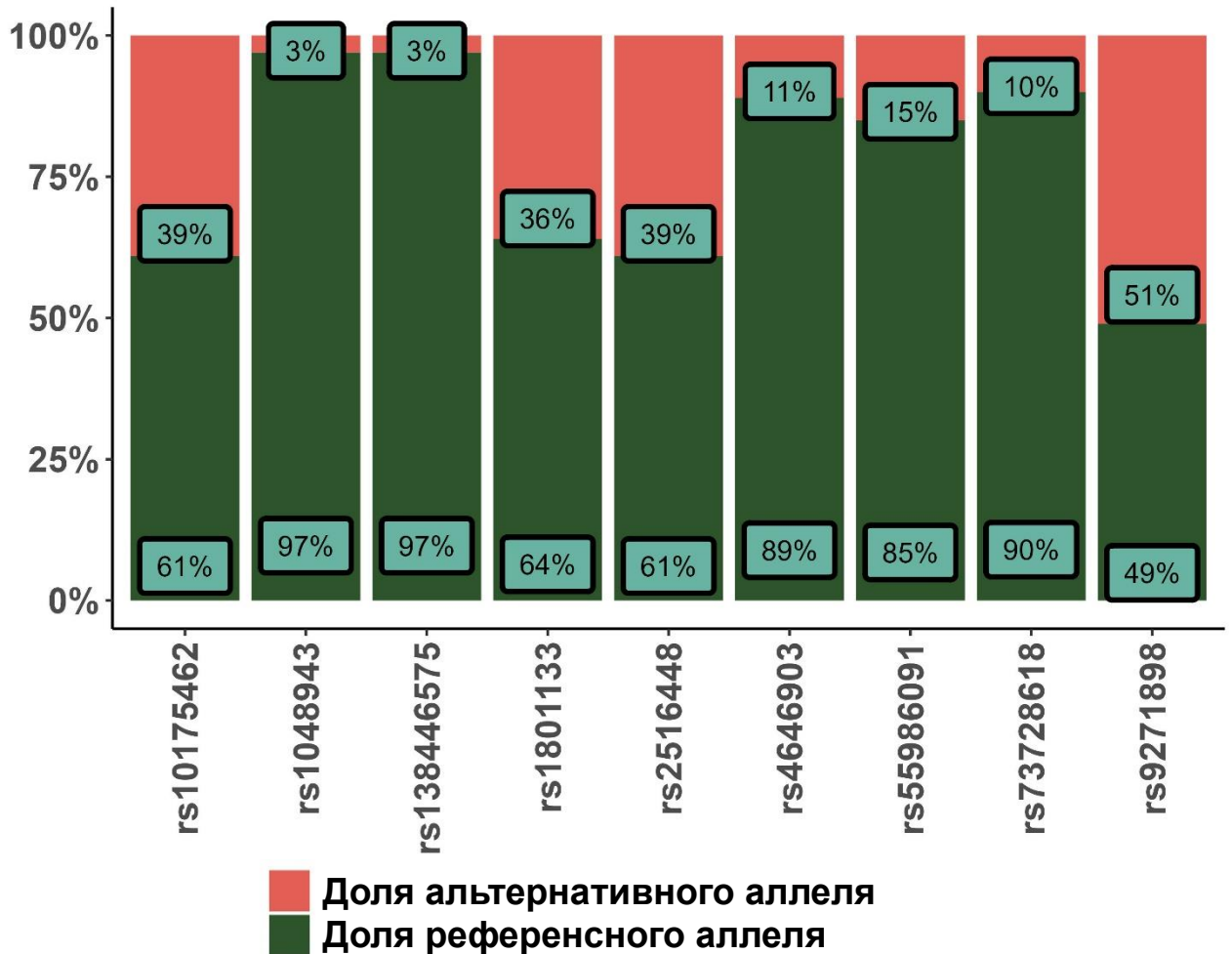


Рисунок 5.3 – Распределение аллелей, показывающее сходство генотипов российской популяции (жители Москвы и Московской области) с европейской популяцией (база данных Ensembl)

Анализ распределения аллелей в исследуемой выборке показал, что для 95% представителей российской популяции распределение будет сходным с точностью до ошибки (σ) в пределах $\pm 4\%$.

В четвертой главе, при анализе влияния альтернативных аллелей в геноме человека на развитие РШМ, были изучены данные, полученные из исследований европейской выборки. В ходе этого анализа определены ОШ для каждого полиморфизма, представленные в таблице 5.2. Также были рассчитаны натуральные логарифмы ОШ.

Таблица 5.2 – Эффекты альтернативных аллелей полиморфизмов, выбранных на основе анализа литературных источников, выраженные в виде отношения шансов (ОШ) и натуральных логарифмов ОШ

Полиморфизм (номер)	<i>rs138446575</i>	<i>rs1801133</i>	<i>rs10175462</i>	<i>rs55986091</i>	<i>rs2516448</i>	<i>rs9271898</i>	<i>rs73728618</i>	<i>rs4646903</i>	<i>rs1048943</i>
Ген	<i>TTC34</i>	<i>MTHFR</i>	<i>PAX8</i>	<i>HLA-DQB1</i>	<i>MICA</i>	<i>HLA-DQA1</i>	<i>HLA-DQA1</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>CYP1A1</i>
ОШ	2,39	0,77	1,15	0,66	0,69	0,64	0,68	4,65	2,52
Натуральный логарифм ОШ	0,87	-0,26	0,14	-0,42	-0,37	-0,45	-0,39	1,54	0,92

Полученные данные необходимы для расчёта полигенного риска на основе информации из литературных источников. Расчёт полигенного риска аналогичен методам логистической регрессии и использует схожие формулы [7]. Этот коэффициент определяется через натуральный логарифм ОШ. Полигенный риск вычисляется путём суммирования вкладов от различных генетических маркеров. Эффекты каждого маркера, выраженные через натуральный логарифм ОШ, суммируются для каждого пациента. Полигенные риски наиболее эффективны, когда генетические данные и модели разработаны в той же популяции, что и целевая группа, поскольку генетическая вариативность может существенно отличаться между популяциями, что снижает точность и надёжность прогнозов.

Поскольку выборка пациентов из российской популяции не отличается от европейской по распределению выбранных полиморфных маркеров ($p > 0,05$), можно предположить, что влияние этих маркеров на развитие РШМ, выявленное в европейских исследованиях, будет аналогичным и для российской выборки. Это важно для корректного расчёта полигенного риска.

В таблице 5.2 представлена сила эффекта наличия альтернативных аллелей, выраженная через ОШ и натуральный логарифм ОШ. Если пациент является носителем одной копии аллеля (гетерозиготный генотип), то эффект соответствует значению, указанному в таблице. Если же пациент имеет две копии аллеля (гомозиготный генотип), то эффекты от каждого аллеля суммируются и общий эффект будет вдвое выше, чем указано в таблице. Схематическое представление этого принципа приведено на рисунке 5.4.

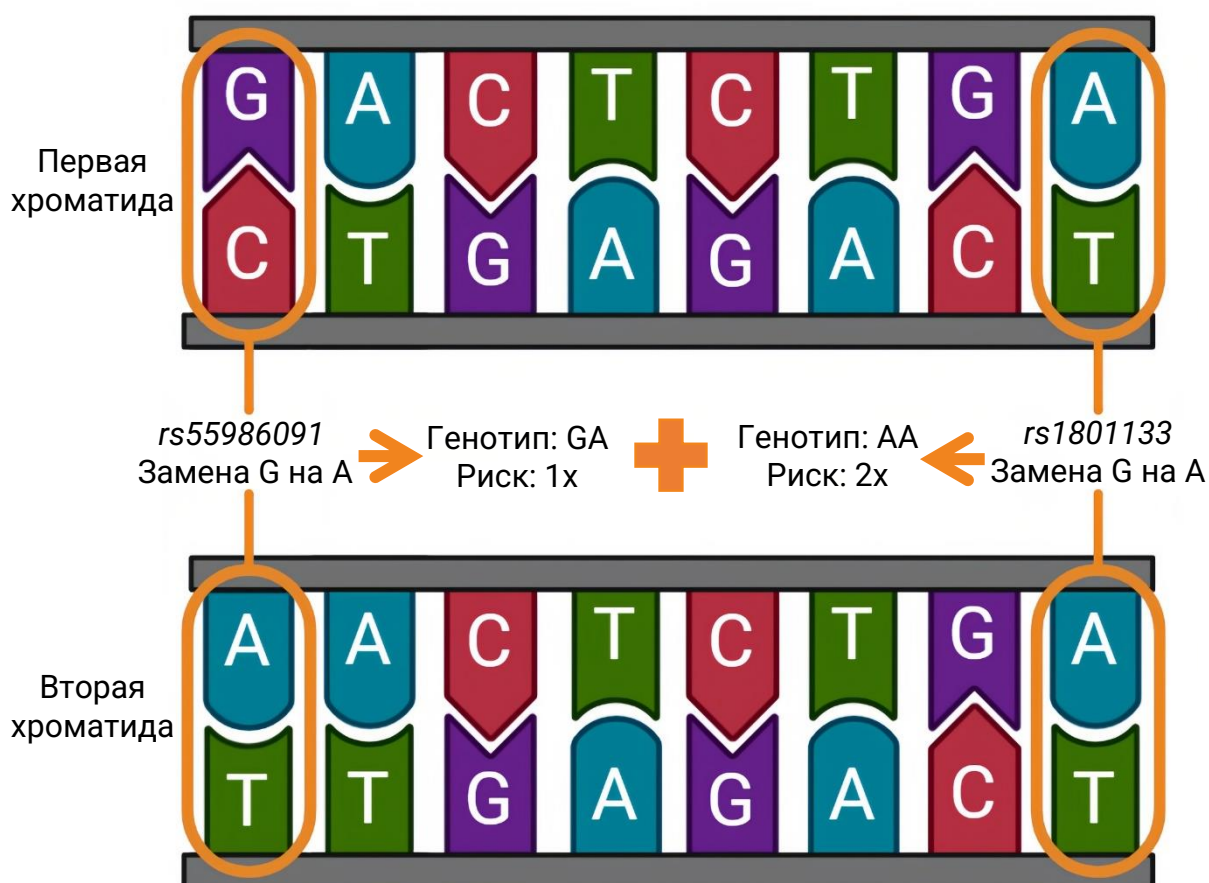


Рисунок 5.4 – Схематическое изображение кумулятивного риска от различных полиморфизмов в геноме человека

Например, для полиморфного варианта *rs55986091* в гене *HLA-DQB1* (замена G на A) эффект аллеля A, выраженный через ОШ, равен 0,66 (95% ДИ 0,60–0,72, $p < 0,05$). Соответственно, коэффициент регрессии (k) — это натуральный логарифм от 0,66: $\ln(0,66) = -0,42$.

Если пациент гетерозиготен по данному аллелю (имеет на одной хромосоме аллель G, на другой — A), то эффект рассчитывается как $-0,42 \times 1$, так как пациент имеет одну копию аллеля A, ассоциированного с РШМ. В случае гомозиготного генотипа по аллелю A (две копии аллеля на обеих хромосомах) эффект будет $-0,42 \times 2$, то есть $-0,84$, а соответствующее ОШ будет равным $e^{-0,84} \approx 0,43$.

Необходимо учитывать, что различные полиморфные варианты оказывают разный эффект (увеличивая или уменьшая риск РШМ). Поэтому суммирование всех эффектов позволяет вычислить кумулятивный генетический эффект для конкретного пациента, который его геном вносит в развитие РШМ.

Таким образом, если пациент не имеет альтернативных аллелей в рассматриваемых полиморфных локусах, каждый соответствующий коэффициент будет умножен на ноль и суммарный эффект будет равен нулю. Следовательно, чем выше значение полигенного риска, тем выше генетический риск развития РШМ у пациента по сравнению с популяционным уровнем.

Полигенный риск был рассчитан для каждого пациента на основе данных о его генотипе. Построение графика плотности вероятности (рисунок 5.5) позволяет оценить распределение генетических рисков в популяции и провести сравнительный анализ, что способствует выявлению различий в генетической предрасположенности к изучаемому состоянию между группами (рисунок 5.5).

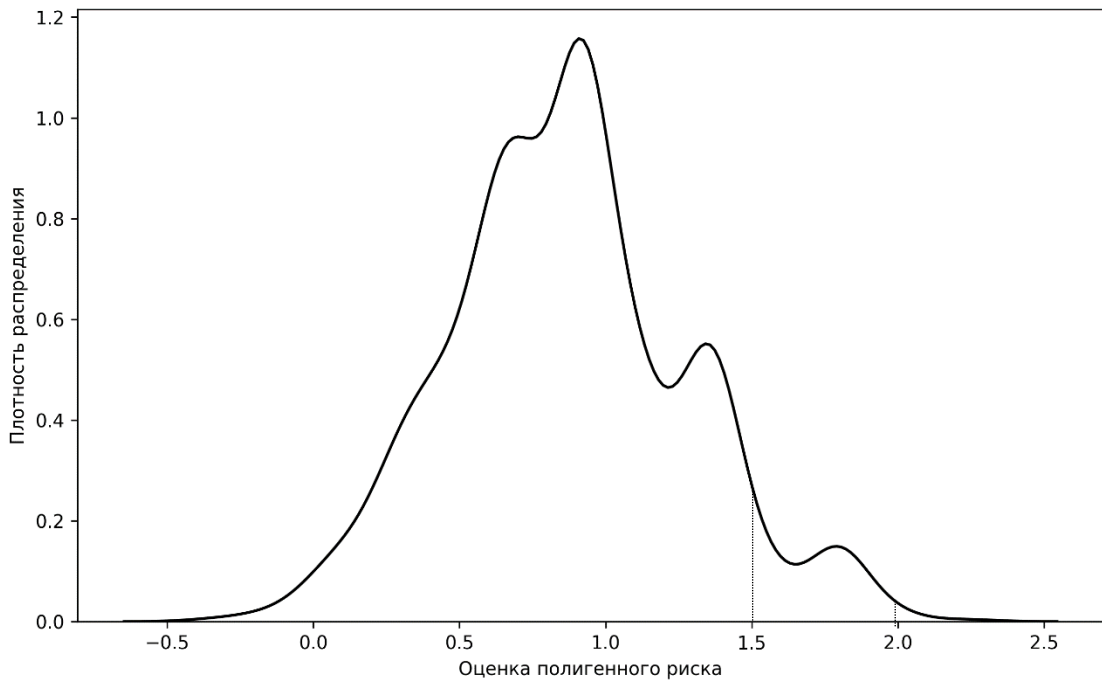


Рисунок 5.5 – Распределение полигенного риска в российской популяции (жителей Москвы и Московской области)

При анализе плотности распределения полигенного риска генетический риск РШМ условно распределили следующим образом: от 0 до 1,5 — базовый популяционный риск; от 1,5 до 2 — средний риск; показатель выше 2 был интерпретирован как высокий риск РШМ.

В результате 491 пациент из данной выборки имел базовый популяционный риск, 11 пациентов — средний риск, и у 1 пациента риск был интерпретирован как высокий на основании его генотипа. Если оценить долю пациентов, которые были распределены в разные группы генетического риска, будут получены следующие результаты (рисунок 5.6).

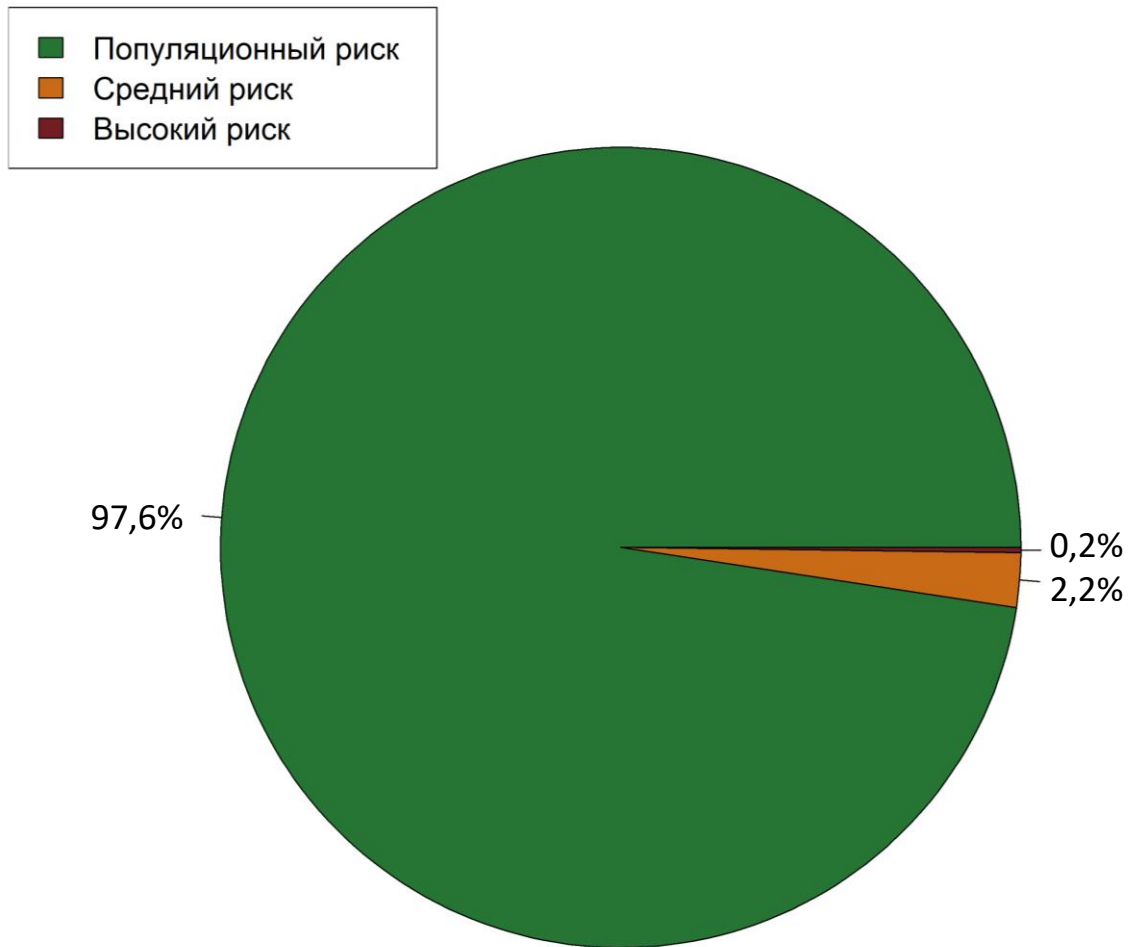


Рисунок 5.6 – Доля пациентов из случайной выборки, распределенных в разные группы генетического риска

Таким образом, согласно проведенным расчётам, примерно 2,4% пациентов в выборке обладают средним и высоким генетическим риском РШМ. Следует отметить, что анамнез, возраст и пол этих пациентов были неизвестны, а выбранные генетические полиморфизмы распределены одинаково между женщинами и мужчинами в разных возрастных группах. При экстраполяции данных на российскую популяцию с учётом ошибки ($\sigma = \pm 4\%$) для доли аллелей, описанной ранее (рисунок 5.1), данное распределение риска может измениться, но статистически незначимо ($p > 0,05$). Это позволяет интерпретировать результаты следующим образом: приблизительно 98% российской популяции имеют базовый популяционный генетический риск РШМ. Данные выводы хорошо согласуются с информацией о распространённости злокачественных новообразований среди женщин, инфицированных ВПЧ [22], где, согласно терминологической системе

Бетесда, утверждённой в клинических рекомендациях «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [27], выделяются следующие категории:

- NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) — отсутствие патологических изменений и злокачественных процессов;
- LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) — лёгкая степень дисплазии шейки матки;
- HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) — высокая степень дисплазии шейки матки и преинвазивный рак (рисунок 5.7).

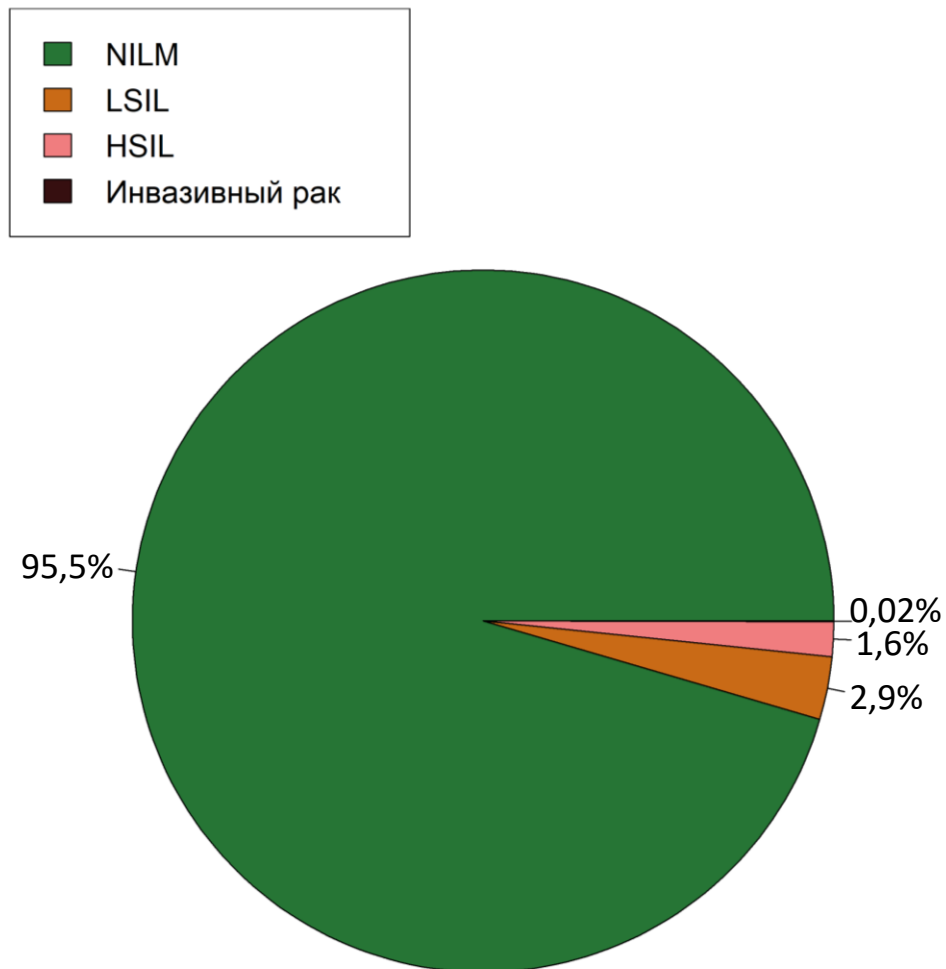


Рисунок 5.7 – Доля новообразований шейки у ВПЧ-инфицированных пациенток по данным литературы [22]

Согласно данным, у 98% пациенток, инфицированных ВПЧ, новообразования либо не возникают, либо протекают в лёгкой степени. Лишь у 1,8% пациенток инфицирование переходит в дисплазию высокой степени (HSIL) и инвазивный рак. Предполагается, что эти пациентки имеют более высокий генетический риск развития РШМ, который был интерпретирован как средний или высокий. При этом не исключается влияние других факторов риска, таких как образ жизни, тип ВПЧ, частота посещения медицинских учреждений и регулярность профилактических осмотров.

Анализ графиков (рисунки 5.5 и 5.6) показывает, что вклад наследственности в развитие РШМ может быть оценен наряду с влиянием других факторов риска. Для проверки данной гипотезы было проанализировано распределение генетического риска у женщин с различными типами новообразований шейки матки.

5.2. Оценка вклада наследственности в развитие дисплазий шейки матки различной степени у ВПЧ-инфицированных пациенток

Для оценки вклада наследственности в развитие дисплазий шейки матки различной степени тяжести были сформированы четыре выборки пациенток. Выборки формировались на основе ранее упомянутых клинических рекомендаций и результатов гистологического заключения [27]. Их краткая характеристика представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Краткая характеристика сформированных выборок для оценки генетического риска развития дисплазий шейки матки

Название выборки	Количество участниц	Описание выборки
NILM	218 женщин	Женщины с ВПЧ-отрицательным статусом на протяжении 5 лет
ВПЧ+	172 женщины	Женщины, инфицированные ВПЧ-ВКР с последующей элиминацией вируса
LSIL	102 женщины	Женщины с ВПЧ-ассоциированной дисплазией лёгкой степени
HSIL	315 женщин	Женщины с ВПЧ-ассоциированной дисплазией тяжёлой степени

Важно отметить, что приоритетом риск-ориентированного эпидемиологического надзора за РШМ на основе генетического тестирования является выявление пациенток с риском развития дисплазии высокой степени, а не самого РШМ. Согласно действующим клиническим рекомендация [27], любая градация таких пациенток по степени риска недопустима, в том числе даже на основании ВПЧ-статуса. Таким пациенткам проводится оперативное вмешательство в виде большой петлевой эксцизии зоны трансформации (LLETZ) или конизации, в зависимости от результатов кольпоскопии (степени визуализации зоны трансформации). Исходя из этого, выборки были сформированы таким образом, чтобы в дальнейшем прогнозировать риск развития дисплазии тяжёлой степени у пациенток до возможного развития инвазивного рака.

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 выборками (рисунок 5.8).

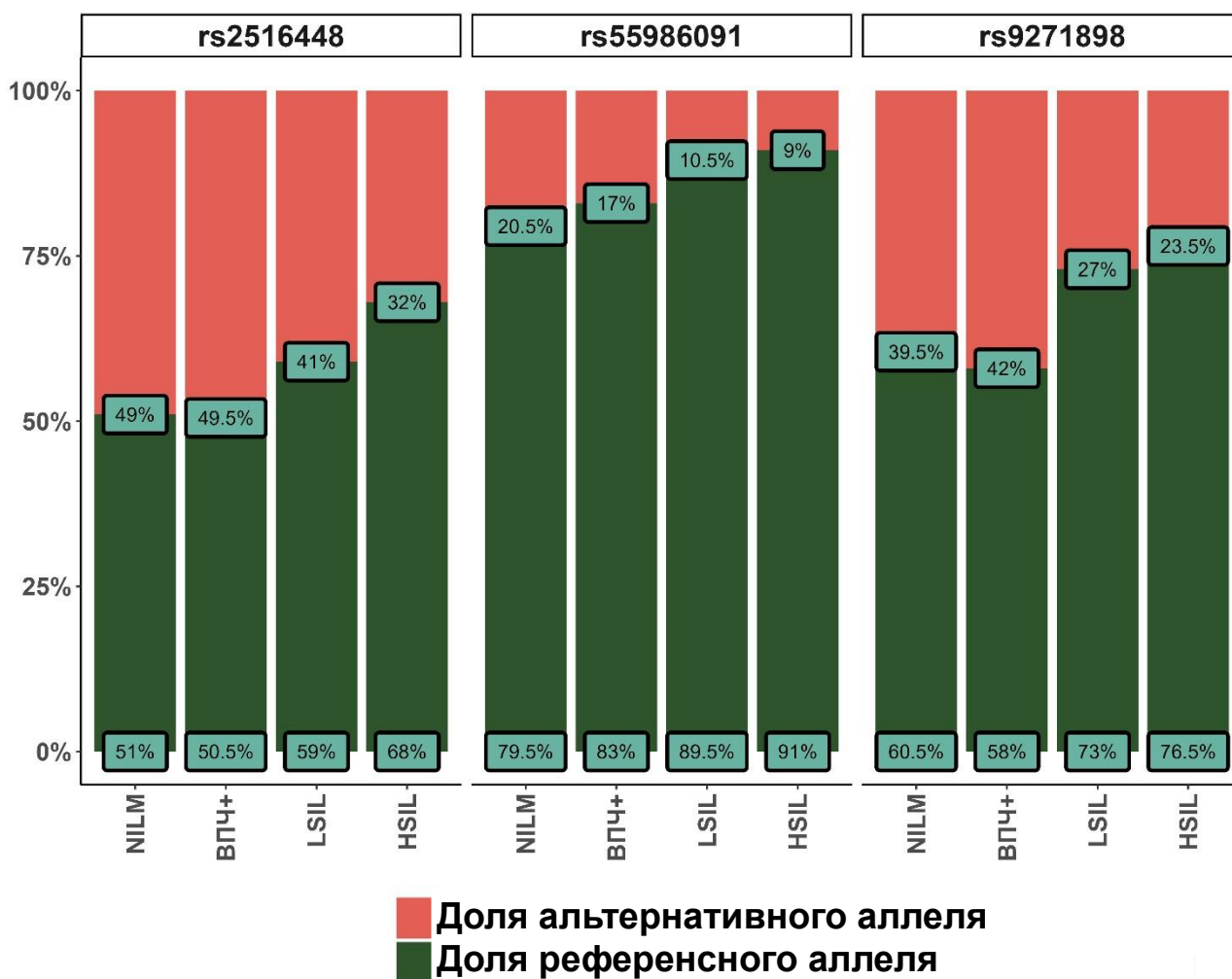


Рисунок 5.8 – Распределение аллелей между выборками пациенток с различным анамнезом по ВПЧ и дисплазией разной степени

Для полиморфизма *rs2516448* в гене *MICA* была обнаружена взаимосвязь: статистически значимое снижение частоты альтернативного аллеля, который, по-видимому, обладает протективным эффектом против дисплазии шейки матки, в зависимости от тяжести патологии. Выборки «ВПЧ+» (женщины, инфицированные ВПЧ-ВКР с последующей элиминацией вируса) и «NILM» (условно здоровые

женщины) статистически значимо ($p < 0,005$) отличались по частоте референсного и альтернативного аллеля от выборки «HSIL» (женщины с дисплазией тяжёлой степени). Также наблюдались различия между выборками «LSIL» (женщины с дисплазией лёгкой степени) и «HSIL» на уровне статистической тенденции ($p = 0,05$). Вероятно, при увеличении выборки «LSIL» данное различие станет более очевидным.

Аналогичная картина наблюдалась при оценке распределения аллелей между выборками в полиморфизме *rs55986091* в гене *HLA-DQB1*, но с менее выраженным эффектом. Частота альтернативного аллеля, как и ранее, снижалась в зависимости от тяжести патологии. Выборки «ВПЧ+» и «NILM» достоверно отличались от «HSIL» ($p < 0,005$). Кроме того, выборки «NILM» и «ВПЧ+» значимо отличались от «LSIL» ($p < 0,005$ и $p = 0,03$ соответственно). Однако следует отметить, что после поправки на множественные сравнения различия между выборками «ВПЧ+» и «LSIL» сохраняются на уровне статистической тенденции и, вероятно, при увеличении выборки «LSIL» различия станут более заметными. Предполагается наличие протективного эффекта альтернативного аллеля в геноме против развития дисплазии шейки матки у ВПЧ-инфицированных женщин.

Наиболее выраженные различия наблюдались при оценке распределения аллелей в полиморфизме *rs9271898* в *HLA-DQA1*. Выборки «ВПЧ+» и «NILM» значимо отличались от выборки «HSIL» ($p < 0,005$). Были обнаружены высокие статистически значимые различия при сравнении выборок «ВПЧ+» и «NILM» с «LSIL» ($p < 0,005$). Вероятно, альтернативный аллель оказывает протективное влияние.

Таким образом, аллель А в полиморфизме *rs55986091* встречается практически в 2 раза чаще ($p < 0,001$) у женщин без дисплазии (20,5%) и у ВПЧ-инфицированных женщин без прогрессирования до дисплазии (17%), чем у женщин с дисплазией высокой степени (9%). Аналогичные выводы относятся к аллелю С в полиморфизме *rs2516448*, который встречается в 1,5 раза реже ($p < 0,001$) у женщин с дисплазией шейки матки высокой степени (32%) по сравнению с условно здоровыми женщинами (49%) и ВПЧ-инфицированными

женщинами (49,5%). Аллель А в *rs9271898* обнаруживается почти в 2 раза чаще ($p < 0,001$) в выборке условно здоровых женщин (39,5%) и в выборке «ВПЧ+» (42%) по сравнению с «HSIL» (23,5%), а также в 1,5 раза чаще ($p < 0,001$) по сравнению с выборкой «LSIL» (27%).

Крайне важно рассчитать эффект каждого полиморфизма, выраженный через ОШ, чтобы понять степень влияния на развитие заболевания. Для расчёта эффекта каждого выбранного полиморфизма была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Расчет статистических показателей для генетических исследований типа "случай–контроль"» [53] (рисунок 5.9).

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Расчет статистических показателей для генетических исследований типа «случай–контроль»

Оценка неравновесного сцепления, расчет частот гаплотипов и связи гаплотип-фенотип

Первой строкой является название колонок. Образцы, для которых генотип неизвестен, оставьте пустыми.

Загрузите свой файл в формате «.xlsx»

No file selected

Через запятую введите номера колонок с ОНП

Введите номер колонки, содержащий информацию о фенотипе

Обозначения в таблице: 1 - случай, 0 - контроль

Через запятую введите номера колонок, требующих описательной статистики

Введите номер колонки, требующей расчета связи между количественной ковариатой и ОНП

Случай

Гомозиготные образцы по частому аллелю

Гетерозиготные образцы

Гомозиготные образцы по редкому аллелю

Контроль

Гомозиготные образцы по частому аллелю

Гетерозиготные образцы

Гомозиготные образцы по редкому аллелю

Аллель

Аллель 1 Аллель 2

A A

G G

T T

C C

РХВ и частота аллелей Таблица с ОШ Оценка НС, расчет частот гаплотипов и связи гаплотип-фенотип Описательная статистика

Расчет p-значения для оценки соответствия популяции равновесию Харди-Вайнберга и расчет частот аллелей

	Р-значение для РХВ	Частота аллеля А	Частота аллеля А
Случай	0.1201	0.5	0.5
Контроль	0.1201	0.5	0.5

Рисунок 5.9 – Интерфейс программы для ЭВМ, разработанной для оценки генетического риска в исследованиях типа «случай–контроль»

Разработанная программа размещена в сети Интернет и позволяет рассчитать генетические риски в исследованиях типа «случай–контроль». В колонки «Случай» и «Контроль» вводится число пациентов с гомозиготным генотипом по референсному (частому) аллелю, гетерозиготным генотипом и гомозиготным генотипом по альтернативному (редкому) аллелю в двух сравниваемых выборках. В результате расчета получаем значения ОШ и 95% ДИ для всех генетических

моделей, а также другую необходимую статистику для оценки генетического риска.

Используя данную программу, получили следующие данные. Для полиморфизма *rs2516448* при сравнении выборок «NILM» и «HSIL» ОШ составило 0,54 (95% ДИ 0,41–0,67, $p < 0,001$); при сравнении выборок «ВПЧ+» и «HSIL» ОШ равнялось 0,52 (95% ДИ 0,40–0,68, $p < 0,001$). Это означает, что каждая копия аллеля С в геноме пациента снижает развития дисплазии примерно на 48% ($p < 0,001$) у ВПЧ-инфицированных пациентов. Как отмечалось ранее, для пациенток с гетерозиготным генотипом (одна копия аллеля, ассоциированного с РШМ, в геноме) шансы снижены в 0,52 раза, а для пациенток с двумя копиями аллеля — в 0,27 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует об аддитивном снижении шансов в зависимости от числа копий аллеля. Важно отметить, что если наличие аллеля С снижает шансы, то наличие аллеля Т (референтного), напротив, повышает шансы. Каждая копия аллеля Т аддитивно увеличивает шансы развития дисплазии высокой степени в 1,92 раза ($p < 0,001$).

Для полиморфизма *rs55986091* при сравнении выборок «NILM» и «HSIL» ОШ составило 0,59 (95% ДИ 0,45–0,77, $p < 0,005$); при сравнении выборок «ВПЧ+» и «HSIL» ОШ равнялось 0,67 (95% ДИ 0,50–0,90, $p < 0,007$). Это свидетельствует о том, что вариантный аллель А аддитивно снижает шансы развития дисплазии в 0,59 и 0,67 раза соответственно ($p < 0,007$). Аллель G, напротив, увеличивает шансы развития дисплазии в 1,69 и 1,49 раза соответственно ($p < 0,007$).

Для полиморфизма *rs9271898* при сравнении выборок «NILM» и «HSIL» ОШ при наличии аллеля А составляло 0,54 (95% ДИ 0,42–0,68, $p < 0,001$); при сравнении выборок «ВПЧ+» и «HSIL» ОШ равнялось 0,50 (95% ДИ 0,38–0,64, $p < 0,001$). Соответственно, наличие аллеля G увеличивает шансы в 1,85 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,001$).

Для удобства полученная информация представлена в упрощенном виде в таблице 5.4. В данной таблице рассчитаны шансы развития дисплазии высокой степени у пациенток, инфицированных ВПЧ-ВКР, что наиболее необходимо при

формировании риск-ориентированного генетического тестирования в эпидемиологическом надзоре.

Таблица 5.4 – Шансы развития дисплазии высокой степени у инфицированных пациенток ВПЧ-ВКР в зависимости от распределения генотипов в полиморфизмах

	<i>rs55986091</i>	<i>rs2516448</i>	<i>rs9271898</i>
Пациенты с гомозиготным генотипом по альтернативному аллелю	Низкий риск дисплазии шейки матки	Низкий риск дисплазии шейки матки	Низкий риск дисплазии шейки матки
Пациенты с гетерозиготным генотипом	Средний риск дисплазии шейки матки (шансы в 1,49 раза выше)	Средний риск дисплазии шейки матки (шансы в 1,92 раза выше)	Средний риск дисплазии шейки матки (шансы в 2,0 раза выше)
Пациенты с гомозиготным генотипом по референсному аллелю	Высокий риск дисплазии шейки матки (шансы в 2,22 раза выше)	Высокий риск дисплазии шейки матки (шансы в 3,69 раза выше)	Высокий риск дисплазии шейки матки (шансы в 4,00 раза выше)

Таким образом, ВПЧ-инфицированные пациентки с гомозиготным генотипом по референсному аллелю в полиморфизмах *rs55986091*, *rs2516448* и *rs9271898* имеют наиболее высокие шансы развития дисплазии высокой степени.

Несмотря на то что эффект других маркеров был менее выражен, их использование оправдано в расчетах полигенного риска для учёта совокупного эффекта множества генетических вариантов, даже если отдельные маркеры не достигают статистической значимости. Ограничение анализа только статистически значимыми маркерами может привести к недооценке истинного генетического риска. Для шести полиморфных вариантов были использованы ОШ, полученные в ходе анализа данных литературы. Для трех маркеров: *rs55986091*, *rs2516448* и *rs9271898*, ОШ были скорректированы на основе полученных результатов у пациенток с различным анамнезом по ВПЧ и степени дисплазии (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Скорректированные отношения шансов (ОШ) и натуральные логарифмы для 9 генетических маркеров для расчета

Полиморфизм (номер)	rs138446575	rs1801133	rs10175462	rs55986091*	rs2516448*	rs9271898*	rs73728618	rs4646903	rs1048943
Ген	TTCS34	MTNFR	PAK8	HLA-DQB1	MICA	HLA-DQA1	HLA-DQA1	CTP1A1	CTP1A1
ОШ	2,39	0,77	1,15	0,66	0,69	0,64	0,68	4,65	2,52
Натуральный логарифм ОШ	0,87	-0,26	0,14	-0,40	-0,65	-0,69	-0,39	1,54	0,92

Для генетических маркеров, отмеченных звездочкой (), ОШ скорректированы, исходя из полученных результатов.*

Рассчитанное распределение полигенного риска значительно различалось между выборками «ВПЧ+» и «HSIL» ($p < 0,0001$). Это наглядно демонстрирует график плотности вероятности (рисунок 5.10).



Рисунок 5.10 – Плотность распределения полигенного риска между пациентками из выборок «ВПЧ+» и «HSIL»

«ВПЧ+» — голубая линия; «HSIL» — красная линия

На основании графика были определены границы: если сумма натуральных логарифмов меньше 1, генетический риск считается низким; от 1 до 2 — средним; выше 2 — высоким.

В рамках нашего исследования был выявлен случай семейной дисплазии шейки матки.

У пациентки № 1 при цитологическом исследовании обнаружены атипичные клетки (ASC-US). Тестирование на ВПЧ-ВКР выявило наличие 16-го и 18-го типов вируса. При проведении кольпоскопии на шейке матки обнаружена аномальная картина.

Генетический анализ показал, что у пациентки полигенный риск равен 2,5, что указывает на очень высокий суммарный генетический риск. Этот прогноз подтвердился результатами гистологического исследования, где выявлена дисплазия высокой степени (HSIL).

Пациентка № 1 имеет сестру — пациентку № 2. По результатам цитологического исследования у пациентки № 2 обнаружена легкая дисплазия, а тест на ВПЧ выявил наличие 16-го и 31-го типов вируса. Генетический риск и генотипы в анализируемых полиморфизмах у обеих сестер были идентичными (полигенный риск равен 2,5). Гистологическое исследование также выявило у пациентки № 2 дисплазию высокой степени.

Кроме того, была обследована пациентка № 3, мать пациенток № 1 и № 2. Ей ранее был поставлен диагноз LSIL, и выявлен ВПЧ 68-го типа. У всех трех женщин было обнаружено одинаковое распределение генотипов, что свидетельствует о наследственном характере заболевания (рисунок 5.11).

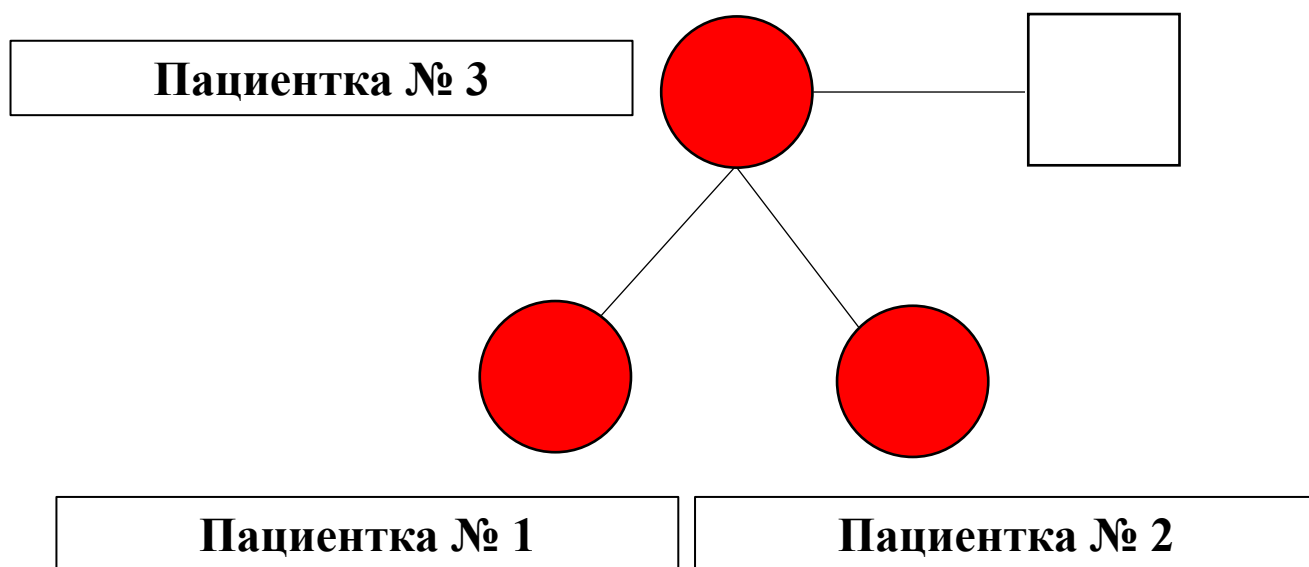


Рисунок 5.11 – Генеалогическое дерево с наследственным риском развития дисплазии высокой степени у трех пациенток

Подобные примеры позволяют сделать предположение о значительном влиянии наследственных факторов в развитии дисплазии, а в последующем и РШМ у женщин.

Таким образом, можно классифицировать пациенток по уровню их генетической предрасположенности к изучаемому состоянию, что может быть полезно для разработки стратегий профилактики и лечения.

По результатам проведённого анализа определены частоты аллелей, ассоциированных с РШМ, среди 503 пациентов российской популяции (жители Москвы и Московской области) по девяти полиморфным вариантам: *rs1048943* в гене *CYP1A1* (97%), *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%). Анализ распространённости этих аллелей показал, что высокий генетический риск развития заболевания присутствует у 0,2% населения. К полиморфизмам, ассоциированным с высоким генетическим риском, относятся *rs138446575*, *rs1801133*, *rs55986091*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs4646903* и *rs1048943*.

В ходе тестирования разработанных методик на пациентках с различной степенью дисплазии шейки матки установлена статистически значимая ассоциация для трех полиморфизмов: *rs55986091* (*HLA-DQB1*), *rs2516448* в (*MICA*) и *rs9271898* (*HLA-DQA1*). Наличие гомозиготных генотипов по референсному аллелю в этих полиморфизмах у ВПЧ-инфицированных пациенток увеличивает шансы развития дисплазии высокой степени в 2,22, 3,69 и 4,00 раза соответственно ($p < 0,001$).

После расчета полигенного риска для пациенток с различной степенью дисплазии шейки матки были скорректированы границы генетического риска: если сумма натуральных логарифмов меньше 1 — риск низкий; от 1 до 2 — средний; выше 2 — высокий. Большинство населения имеет низкий или средний риск, и основное внимание следует уделять пациенткам с высоким риском.

Оценка полигенного риска может проводиться с использованием методик, разработанных для выявления аллелей риска в полиморфных вариантах: *rs1048943*, *rs55986091*, *rs138446575*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs10175462*, *rs1801133*, *rs4646903*. ПЦР-методики и расчет полигенного риска могут стать основой для риск-ориентированного эпидемиологического надзора с учётом генетической предрасположенности.

Важно подчеркнуть, что дальнейшее исследование и использование генетических факторов риска может значительно улучшить персонализированный подход к лечению и профилактике. Практическое применение полученных результатов включает внедрение разработанных методик в рутинный скрининг для выявления групп риска, индивидуализацию тактики лечения пациенток с учётом их генетического риска, проведение генетического консультирования для информирования о возможных рисках, а также стимулирование разработки новых терапевтических подходов, ориентированных на генетические факторы. Таким образом, полученные результаты могут стать ключевыми в стратегиях по снижению числа тяжёлых форм заболевания посредством превентивных мер и более целенаправленного лечения.

Следует отметить, что при анализе не были использованы данные о типе ВПЧ-ВКР и возрасте пациенток, которые являются значимыми факторами риска развития дисплазии [65]. Для полной оценки риска эти факторы должны быть учтены наряду с генетической предрасположенностью.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ПУТИ МОДЕРНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

6.1. Эпидемиологический надзор за онкологическими новообразованиями

Эпидемиологический надзор представляет собой систему динамического и многогранного наблюдения за эпидемиологической ситуацией среди определённых групп населения или всего населения в конкретный период времени с целью рационализации и повышения эффективности профилактических мероприятий [61, 64]. Согласно данному определению, задачи эпидемиологического надзора включают:

1. Оценку эпидемиологической ситуации.
2. Оценку распространённости заболеваний по территории.
3. Проверку гипотез о факторах риска.
4. Оценку эффективности мер по профилактике заболеваний [61, 64].

РШМ согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), классифицируется как онкологическое заболевание, этиологически связанное с ВПЧ. ВПЧ является инфекционным агентом, однако развитие рака происходит в результате длительных клеточных изменений после инфицирования. Таким образом, эпидемиологический надзор за РШМ должен основываться на стандартных системах эпидемиологического надзора для управления эпидемическим процессом, а также использовать подходы, применяемые в надзоре за онкологическими заболеваниями.

Система эпидемиологического надзора включает три подсистемы:

- информационную;
- аналитическую;
- управленческую (рисунок 6.1) [61, 64].



Рисунок 6.1 – Система эпидемиологического надзора

В рамках данной структуры эпидемиологического надзора осуществляются анализ и оценка эпидемиологической обстановки, формулируются цели, принимаются и оформляются управленческие решения. Также ставятся задачи перед исполнителями, организуется и контролируется их выполнение [60, 61, 64].

В настоящее время не существует подобной системы для онкологических заболеваний, которая бы помогала принимать управленческие решения для снижения уровня заболеваемости. Ранее предпринимались попытки сформулировать теоретическую концепцию надзора за раком молочной железы [60], включив в нее две подсистемы:

- информационно-аналитическую;
- организационно-исполнительскую [32].

Информационно-аналитическая подсистема обеспечивает сбор данных о факторах риска, организации онкологической помощи, заболеваемости и смертности от определённых заболеваний. Затем на основе этих данных проводится эпидемиологический анализ и составляется прогноз.

Организационно-исполнительская подсистема включает разработку или изменение стратегии профилактических мероприятий, а также их реализацию.

Важной частью информационно-аналитической подсистемы эпидемиологического надзора являются раковые регистры. По мнению экспертов Международного агентства по изучению рака, эти регистры служат основным инструментом для оценки распространённости онкологических заболеваний на определённой территории и позволяют разрабатывать стратегии борьбы с этой проблемой [93].

Специалисты собирают данные о заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в 193 странах мира, включая Российскую Федерацию.

Ключевое отличие раковых регистров от других систем отчётности состоит в том, что регистр представляет собой систему сбора информации об онкологических заболеваниях из различных источников. К ним относятся патолого-анатомические бюро, лечебные учреждения, занимающиеся лечением онкологических заболеваний, органы записи актов гражданского состояния (ЗАГСы), судебно-медицинские бюро и страховые компании.

Данные о заболеваемости, смертности, стадии заболевания, выживаемости пациенток, назначенном лечении и вероятности рецидива сопоставляются и анализируются в регистре. Это позволяет получить всю необходимую информацию не только для эпидемиологов в области онкологии, но и для практикующих врачей (рисунок 6.2).

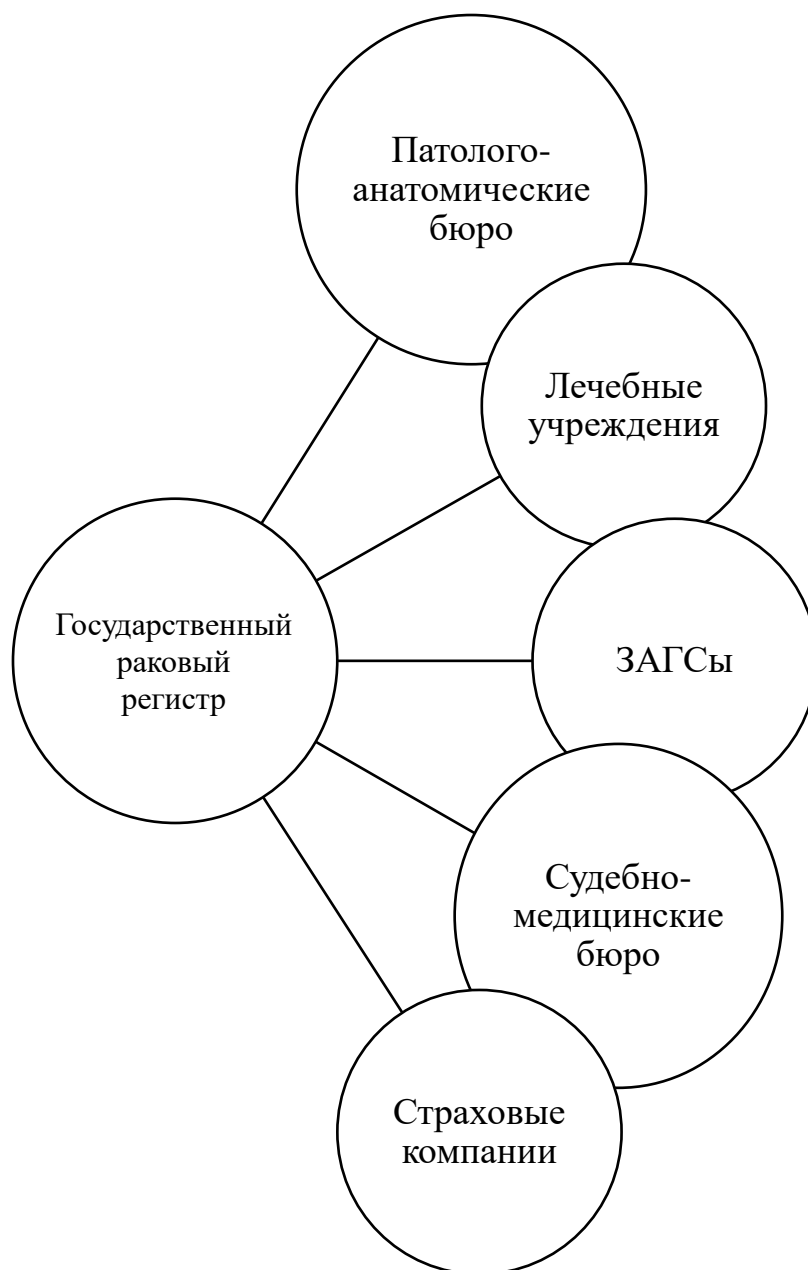


Рисунок 6.2 – Источники информации Государственного ракового регистра в Российской Федерации

В Российской Федерации система регистрации онкологических заболеваний на основе раковых регистров регулируется следующими приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации:

- От 23.12.1996 г. № 420 «О создании Государственного ракового регистра» [44] (далее приказ № 420).

Данный приказ предусматривает создание единой системы для сбора, хранения и анализа информации о случаях заболевания и смертности от

онкологических болезней. Также он регламентирует правила формирования и ведения Государственного ракового регистра, который должен стать главным инструментом для оценки эффективности мер по борьбе с раком и разработки стратегии противодействия онкологическим заболеваниям.

- От 19.04.1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» [41] (далее приказ № 135).

Этот приказ содержит изменения и дополнения в систему сбора, хранения и анализа данных о заболеваемости и смертности от рака.

- От 19.02.2021 г. № 116н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» [42]. Приказ регулирует вопросы, связанные с маршрутизацией пациентов, взаимодействием медицинских организаций разного уровня и профиля, а также контролем качества и безопасности медицинской практики.

- От 27.06.2001 г. № 222 «О Центрах Минздрава России в составе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена», регламентирующий задачи и деятельность центров Минздрава России, организованных в составе онкологического института им. П.А. Герцена [45].

В соответствии с этими приказами, в МНИОИ им. П.А. Герцена было поручено организовать работу по обучению и повышению квалификации медицинского персонала, разработке автоматизированных информационных систем (для сбора, передачи и хранения данных) и созданию диагностического центра для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Указанные приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации были разработаны в соответствии с указом Президента Российской Федерации от 20.04.1993 г. № 468 «О неотложных мерах по обеспечению здоровья населения Российской Федерации» [59]. Наиболее значимым из упомянутых приказов является № 420, в котором определены структура, цели и функции иерархической системы регистрации (рисунок 6.3).



Рисунок 6.3 – Структура системы раковых регистров, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.1996 г. № 420 «О создании Государственного ракового регистра»

Согласно этому приказу сбор сведений о случаях злокачественных новообразований от медицинских учреждений и онкологических диспансеров возложен на центральное учреждение Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена.

Фундаментом системы раковых регистров является госпитальный регистр [13]. Госпитальные раковые регистры собирают информацию в одном или нескольких медицинских учреждениях и используются для оценки эффективности медицинских услуг на локальном уровне. А также проводят анализ качества оказываемой медицинской помощи и соблюдения стандартов лечения.

Приказ от 23.12.1996 г. № 420 не предполагает отмену госпитальных регистров, он рекомендует использование информации из них для создания территориальных регистров.

Территориальный регистр — это учреждение или отдел, функционирующий в составе территориального онкологического диспансера или медицинского информационно-вычислительного центра [55]. Его основная задача — сбор, накопление и хранение информации, основанной на регламентированных медицинских документах, на региональном уровне. За эффективную работу регистра и качество предоставляемой информации отвечает главный врач онкологического диспансера.

Ежегодно информация из территориальных регистров передаётся в научно-исследовательские онкологические учреждения. За координацию работы территориальных регистров отвечают четыре учреждения. Они обеспечивают методическое руководство регистрами, контролируют их работу и разрабатывают учётные формы и выходные данные. К координационным учреждениям относятся:

- МНИОИ им. П.А. Герцена в Москве, который собирает информацию и курирует работу регистров из центральной части России;
- НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге, ответственный за северную часть Российской Федерации;
- НИИ онкологии в Ростове, координирующий работу южных территориальных регистров;
- НИИ онкологии в Томске, охватывающий Сибирский и Дальневосточный федеральные округа (рисунок 6.4).

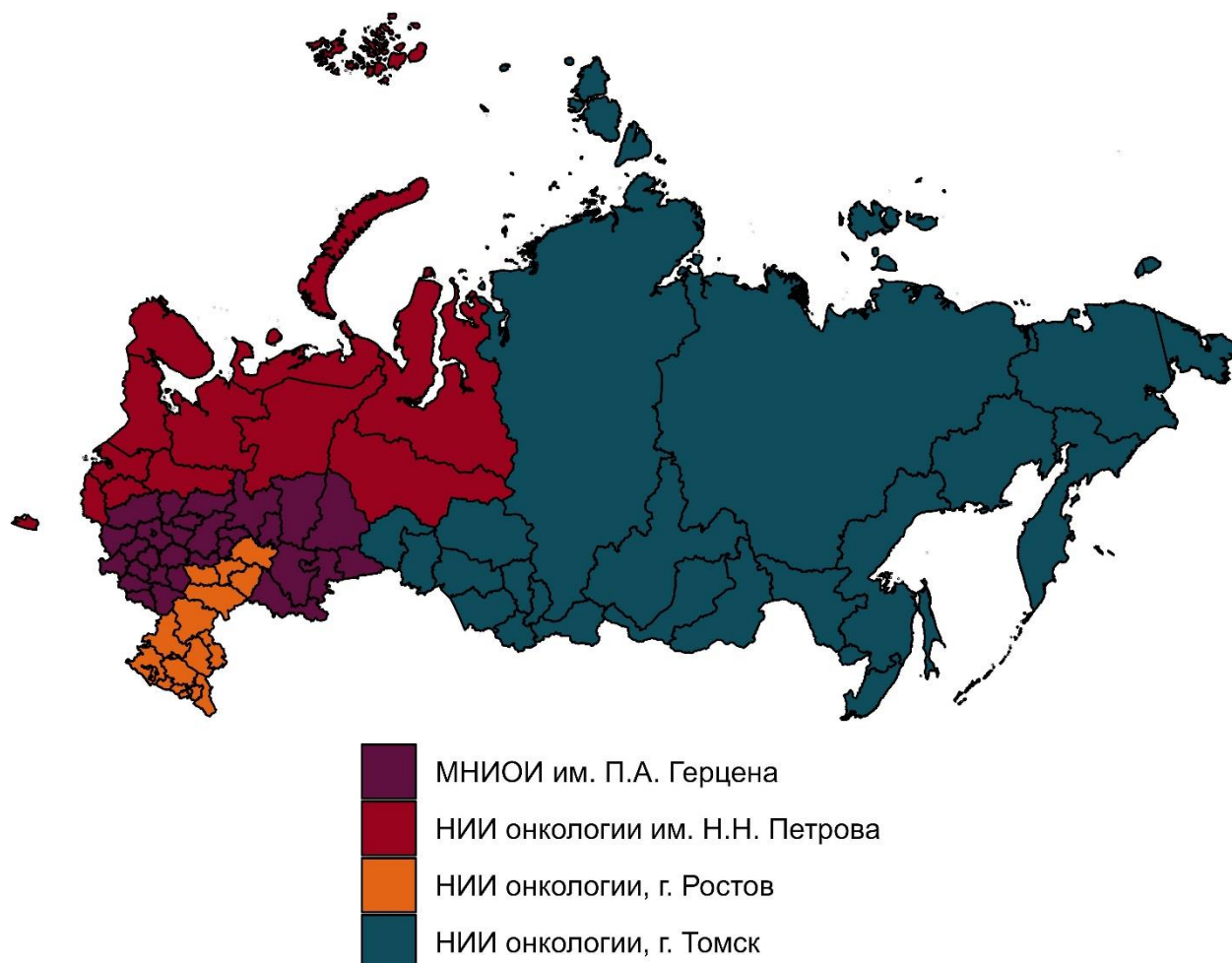


Рисунок 6.4 – Распределение территорий между координаторами в соответствии с приказом Минздрава России от 23 декабря 1996 г. № 420 «О создании Государственного ракового регистра»

Завершающим звеном в этой иерархической системе является Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. Этот институт получает информацию от всех координационных центров и объединяет её, создавая единый Государственный раковый регистр.

Приказ от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» регламентировал единые стандарты для сбора информации о пациентах с онкологическими заболеваниями. В рамках этого приказа, в целях унификации сбора данных на всей территории Российской

Федерации, были введены формы, заполняемые врачом-онкологом для каждого пациента со злокачественным новообразованием,

Следует отметить, что приказы № 420 и № 135 не были зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации [37], в связи с этим указы носят лишь рекомендательный характер, что осложнило создание единой системы ракового регистра. На базе Института им. П.А. Герцена был создан альтернативный «Канцер-регистр», в который осуществляется сбор данных только из части регионов Российской Федерации [11, 15, 51].

Важно отметить, что статистика по отдельным видам злокачественных новообразований собирается по всей территории Российской Федерации с помощью Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). В Постановлении Правительства Российской Федерации от 5 мая 2018 г. № 555 [39] пунктом 18 предусмотрено создание федерального регистра лиц со «злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» на базе ЕГИСЗ. Однако в эту систему не будут включены данные о пациентах с опухолями другой нозологической принадлежности, а также не будет интегрирован существующий «Канцер-регистр».

В 2019 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации представило концепцию создания вертикально интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС) по профилю «Онкология» [29]. Её цели совпадают с задачами популяционного ракового регистра:

- отслеживание, анализ и контроль ключевых эпидемиологических показателей в онкологии;
- обеспечение контроля и оптимизации процесса направления пациентов;
- обеспечение непрерывности процессов профилактики, диагностики, лечения, реабилитации и вторичной профилактики злокачественных новообразований.

Концепцией ВИМИС предусматривается интеграция с ЕГИСЗ. Поэтому вопрос о дублировании данных о злокачественных новообразованиях лимфоидной и кроветворной ткани остаётся актуальным. Согласно концепции, эти данные могут отдельно учитываться другими подведомственными организациями в ЕГИСЗ и не входить в ВИМИС «Онкология». Однако на данный момент неизвестно, как это реализуется на практике.

Структура ВИМИС «Онкология» основывается на приказе № 420. Система использует тот же функционал сбора данных, что и популяционный раковый регистр. Однако в государственном контракте 2023 г. на развитие Федеральной государственной информационной системы были определены задачи по разработке ВИМИС для четырёх направлений: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика инфекций, гинекология и акушерство, профилактическая медицина. Профиль «Онкология», включающий в том числе дисплазии и злокачественные новообразования шейки матки, не вошёл в этот список [10].

При этом регистрация случаев онкологических заболеваний осуществляется с помощью статистических форм, предоставляемыми двумя организациями: Министерством здравоохранения РФ и Федеральной службой государственной статистики. Министерство здравоохранения РФ предоставляет две основные формы, которые были введены постановлением Госкомстата России от 29 июня 1999 г. № 49 [36]:

- Отчётная форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»;
- Отчётная форма № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями», которая утратила свою силу после выхода приказа Росстата № 773.

Данные для этих форм предоставляют региональные онкологические диспансеры, отделения и территориальные раковые регистры.

Дополнительная форма, анализирующая смертность от онкологических заболеваний, формируется территориальными учреждениями Росстата на основании медицинских свидетельств о смерти:

- № 5 «Распределение умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту [46]».

После того как форма № 35 была упразднена, часть данных, которые в ней содержались, теперь регистрируются в форме № 7. Эта форма позволяет проводить мониторинг злокачественных новообразований и быстро получать актуальную информацию о заболеваемости населения. Однако у неё есть свои недостатки. Изначально форма включала диагнозы по онкологическим новообразованиям только с кодами по МКБ-10 C00–C96. После отмены формы № 35 в форму № 7 были добавлены новые разделы: D00–D09 для новообразований *in situ* и D45–D47 для новообразований неопределённого или неизвестного характера. В форме № 7 отсутствуют четвёртые знаки в коде по МКБ-10, что не позволяет уточнить локализацию опухоли. Кроме того, в неё включены не все новообразования [4].

Также существенным недостатком формы № 7 является недоучёт новообразований *in situ*. По данным, полученным в рамках диссертационной работы, инвазивный РШМ диагностируется почти в 2,5 раза чаще преинвазивного ($p < 0,001$). Причина этого заключается в том, что согласно клиническим рекомендациям, утверждённым Минздравом России «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [27], для гистологического подтверждения диагноза необходимо использовать международную гистологическую классификацию РШМ (ВОЗ, 4-е издание). В этой классификации к тяжёлым поражениям шейки матки (HSIL) относятся такие состояния, как умеренная дисплазия (CIN II) и тяжёлая дисплазия (CIN III), а также карцинома *in situ* (CIS). В настоящее время «Извещение на больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» заполняется только на пациенток с диагнозом карцинома *in situ*. В связи с этим в форму № 7, которая формируется на основании данных извещений, не включаются случаи пациенток с CIN II и CIN III. Это указывает на то, что статистическая форма № 7

не отражает реальной распространенности предраковой патологии и требует усовершенствования.

Ещё одна проблема возникает при сравнении данных из формы № 7 с другими источниками информации. Например, Счётная палата Российской Федерации опубликовала оперативные отчёты об исполнении бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) за 2021 и 2022 гг. [56]. В этих отчётах было подсчитано количество пациентов с впервые установленным диагнозом «злокачественное новообразование» 0, I, II, III и IV стадий по профилю «Онкология».

Это позволило сопоставить данные из этих отчётов с информацией из формы № 7 (рисунок 6.5).

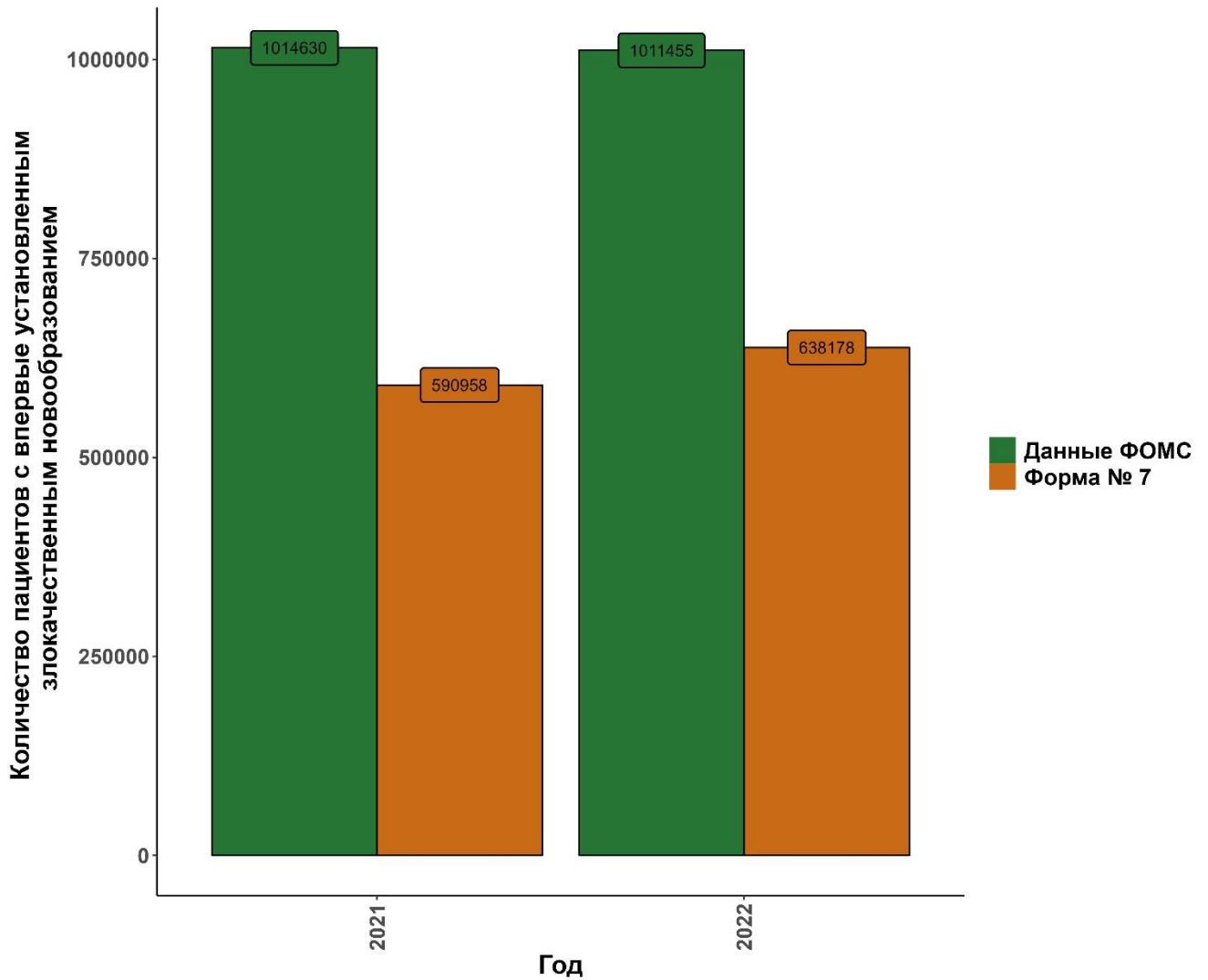


Рисунок 6.5 – Количество пациентов с впервые установленным диагнозом «Злокачественное новообразование» в 2021 и 2022 гг. по данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования и по форме № 7 (сумма инвазивных случаев и преинвазивных)

При сравнительном анализе количества пациентов с впервые установленным диагнозом «Злокачественное новообразование» в 2021 и 2022 гг. по данным ФОМС и по форме № 7 выявлена значительная разница в количестве зарегистрированных пациентов между двумя источниками. Установлено, что согласно отчёту по форме № 7, число пациентов с впервые выявленным заболеванием в 2 раза меньше, чем указано в данных ФОМС.

Основными причинами расхождения являются:

1. Существующие проблемы в учёте пациентов. Например, в отчёте по форме № 7 пациенты учитываются по месту регистрации, тогда как в данных ФОМС — в зависимости от прикрепления к медицинской организации. Если злокачественное новообразование было выявлено в одной медицинской организации, а лечение проводилось в другой, пациент может быть учтён дважды.

2. Кроме того, в форме № 7 отсутствуют некоторые онкологические диагнозы, которые отражены в данных ФОМС [4].

Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», врач, выявивший у пациентки высокую степень плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии (HSIL), должен направить её к врачу-онкологу [27]. Это может привести к тому, что в системе обязательного медицинского страхования расходы на лечение будут учитываться по профилю «Онкология» и пациентке будет поставлен диагноз HSIL на основании гистологического исследования. Однако, несмотря на то что это соответствует нулевой стадии рака, данный случай не будет включён в форму № 7.

Согласно данным скрининга, диагноз HSIL устанавливается в 20 раз чаще, чем инвазивный РШМ [22]. В 2022 г. было выявлено 15 954 случая инвазивного РШМ [17]. Таким образом, количество неучтённых диагнозов HSIL составляет примерно $15\,954 \times 20 \approx 320$ тысяч пациенток. Если добавить это число к количеству пациенток, указанному в форме № 7, получится показатель, близкий к данным ФОМС, — приблизительно 958 тысяч.

Таким образом, существующая разница в численности пациенток, вероятно, может быть обусловлена именно неучтёнными случаями HSIL в форме № 7. Это также может быть связано и с карциномой *in situ* иной нозологической принадлежности или другими неизвестными факторами.

Важно отметить, что в соответствии с приказом № 135 «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования», которое заполняется врачом-онкологом для каждого пациента с новообразованием и на основании которого формируется статистическая форма

№ 7, основано на приказе № 135. Однако данный приказ не был зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что данные ФОМС более точно отражают реальную ситуацию. Поскольку каждый новый пациент регистрируется в одной из медицинских информационных систем, а без регистрации медицинская помощь по полису обязательного медицинского страхования не может быть оказана, следует, что количество случаев заболевания злокачественными новообразованиями, вероятно, недооценивается. Кроме того, точная оценка заболеваемости преинвазивным раком затруднена. Эта проблема особенно актуальна для нулевой стадии РШМ, поскольку «любой случай инвазивного РШМ следует считать результатом упущенных возможностей диагностики предрака» [19].

Включение вакцинации против ВПЧ в национальный календарь прививок в соответствии со «Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года» приведёт к необходимости оценки её эффективности в предотвращении развития РШМ [50]. Для обеспечения эффективного эпидемиологического надзора за РШМ необходимо разработать и утвердить соответствующие нормативно-правовые акты. Данный надзор должен охватывать не только инвазивные случаи РШМ, но и включать нулевую стадию этого заболевания.

6.2. Разработка и пути модернизации системы эпидемиологического надзора за раком шейки матки

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 объёме. Существующая законодательная база для

принятия управленческих решений в зависимости от эпидемиологического прогноза позволяет [38] регионам России корректировать коэффициенты дифференциации, которые определяют объём 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, учёту и анализу поступающей информации о новообразованиях шейки матки.

Зарегистрированный приказ Минздрава России от 19.02.2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» предусматривает обязанность [43] организационно-методического отдела онкодиспансера предоставлять отчёты о заболеваемости злокачественными новообразованиями и состоянии оказываемой онкологической помощи в раковый регистр, поэтому первоочередной задачей решения существующей проблемы являются мероприятия по оптимизации приказа № 420, что позволит создать Федеральный раковый регистр или официально признать существующий «Канцер-регистр» в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена как федеральный.

Приказ № 116н также обязывает онкологические диспансеры и раковые регистры предоставлять информацию в ВИМИС. Поскольку ВИМИС

предназначена для мониторинга не только онкологических заболеваний, но и инфекционных, то наиболее разумным решением будет интеграция Государственного ракового регистра в ВИМИС [18].

В соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в ЕГИСЗ должны быть включены все существующие информационные системы и федеральные регистры. Соответственно, ВИМИС «Онкология» должен быть подразделом в составе ЕГИСЗ (рисунок 6.6).

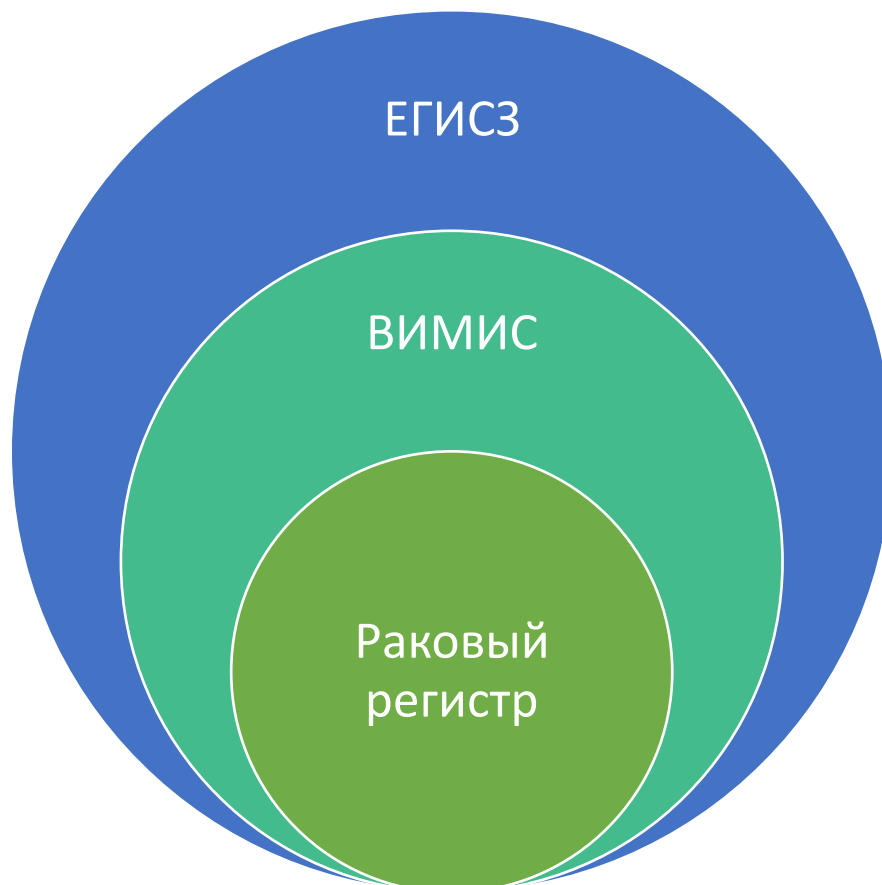


Рисунок 6.6 – Роль Государственного ракового регистра в информационной структуре

Подобная иерархическая структура позволит систематизировать эпидемиологический надзор за РШМ и выстроить систему мониторингов:

- за заболеваемостью и смертностью от РШМ;

- за объёмом и качеством онкологической помощи;
- объёмом и качеством скрининговых мероприятий по диагностике

РШМ

Система Единой государственной базы данных позволит получать информацию о нозологии в том числе из других подведомств и ввести следующие мониторинги:

- за численностью и структурой женского населения;
- за иммунизацией групп риска;
- вирусологический мониторинг ВПЧ.

С нашей точки зрения, подобная иерархическая структура поможет решить проблему с регистрацией пациенток с диагнозом HSIL. ВИМИС позволяет контролировать пациенток на всех этапах оказания медицинской помощи во всех учреждениях страны. Кроме того, она включает в себя оцифрованные клинические рекомендации. Благодаря этой структуре можно не только точно поставить диагноз пациентке, но и организовать учёт в формах отчётности. Важно отметить, что ЕГИСЗ включает данные ФОМС. Это, вероятно, поможет избежать значительных расхождений в данных о количестве зарегистрированных пациентов, поступающих из различных ведомств.

Эта система учёта также позволит скорректировать нормативы финансирования медицинской помощи с учётом особенностей каждого региона. Это соответствует рекомендациям, изложенным в письме Министерства здравоохранения от 30.01.2023 г. № 31-2/И/2-1287 «О формировании и экономическом обосновании территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023–2025 годы» [34]. На данный момент неизвестно, как именно это реализуется. Однако есть вероятность того, что в некоторых регионах финансирование лечения онкологических заболеваний является недостаточным, учитывая, что реальный уровень заболеваемости гораздо выше статистического.

Реализация эпидемиологического надзора за РШМ позволит анализировать заболеваемость и смертность от данной нозологии, выявлять регионы с эпидемиологическим «неблагополучием», оценивать эффективность и качество первичной и вторичной профилактики, а также состояния онкологической помощи. На основе этих данных региональные власти смогут экономически обосновывать затраты на профилактические мероприятия, а также изменять стратегии действующих мероприятий или разрабатывать новые.

6.3. Использование риск-ориентированного генетического тестирования в эпидемиологическом надзоре за раком шейки матки

Первичная профилактика РШМ включает вакцинацию против ВПЧ. В Дании и Австралии, где охват вакцинацией девочек составлял более 90%, удалось добиться наиболее значительных результатов в этой области. В Австралии, например, заболеваемость преинвазивным РШМ снизилась на 30% [47]. Однако ни по численности населения, ни по территории эти страны не могут сравниться с Российской Федерацией. После разработки отечественной вакцины против ВПЧ и включения её в национальный календарь прививок потребуется время, чтобы достичь аналогичных результатов. Например, в США, где вакцинация проводится с 2006 г., только 57% девочек в возрасте 13–17 лет получили хотя бы одну из трёх доз вакцины [100].

В настоящее время основной упор в профилактике РШМ должен быть направлен в развитие вторичной профилактики РШМ, в части увеличения охвата женского населения скрининговыми мероприятиями, использования ВПЧ-тестирования, наряду с цитологическим исследованием для выявления РШМ (котестирование) и внедрения новых технологий, в том числе рекомендованных клиническими рекомендациями, например, иммуноцитохимия.

На данный момент скрининг за РШМ включает в себя два вида исследований: ВПЧ-тест и цитологическое исследование. Эта система, наряду с кольпоскопией,

позволяет выявить и направить на биопсию только тех пациенток, которым действительно необходимо это исследование. Биопсия — это наиболее инвазивная процедура для пациентки, по сравнению с вышеназванными, поэтому внедрение в скрининг РШМ новых технологий, которые позволят уточнить группы для данной процедуры, является актуальной задачей.

Цитологическое исследование обладает высокой точностью при определении отрицательных результатов (специфичность составляет 97,2%). Однако при выявлении положительных результатов его эффективность может быть ниже (чувствительность составляет 68,9%) [27].

Для повышения чувствительности рекомендуется использовать ВПЧ-тест, который выявляет ВПЧ-ВКР. К наиболее онкогенным относятся типы 16 и 18, на которые также направлена вакцинация.

Эти данные актуальны и для наших выборок. «ВПЧ+» — это женщины, которые были инфицированы ВПЧ-ВКР, но у них не было прогресса до дисплазии любой стадии, а также наблюдалась элиминация вируса. «LSIL» — это женщины, инфицированные ВПЧ-ВКР, у которых была диагностирована лёгкая дисплазия. «HSIL» — женщины, инфицированные ВПЧ-ВКР, с дисплазией высокой степени или преинвазивным раком.

Было обнаружено, что 16-й тип ВПЧ статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречается среди других типов ВПЧ-ВКР у женщин с лёгкой и тяжёлой дисплазией по сравнению с женщинами, у которых наблюдалась элиминация вируса. Также 18-й тип ВПЧ статистически значимо чаще встречался у женщин с тяжёлой дисплазией ($p < 0,001$) по сравнению с ВПЧ-положительными женщинами без патологий. Ранее было показано, что 45-й тип ВПЧ также актуален для Российской Федерации [14] как наиболее онкогенный, но не было найдено статистически значимых различий в частоте встречаемости между выборками (рисунок 6.7).

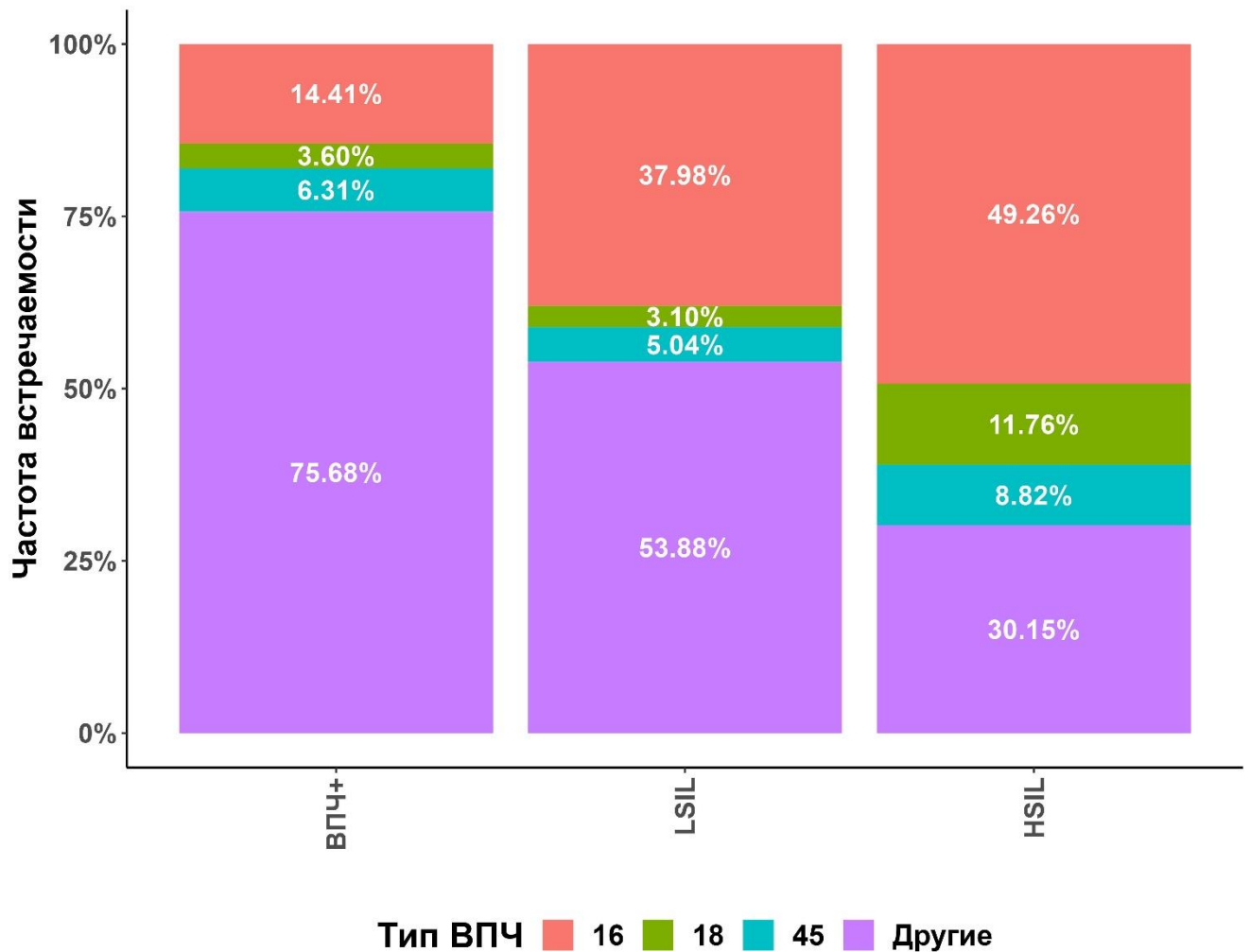


Рисунок 6.7 – Частота встречаемости ВПЧ-ВКР (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) среди выборок женщин с различным анамнезом

Использование данных о наличии ВПЧ-ВКР позволяет более точно прогнозировать риск развития дисплазии высокой степени у людей, инфицированных ВПЧ. Это особенно важно для формирования групп риска. В этих группах можно назначить дополнительную кольпоскопию, если в цитологическом анализе обнаружены атипичные клетки. Такие мероприятия помогут своевременно выявить раннюю дисплазию и предотвратить развитие РШМ.

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%. Площадь под кривой (AUC) составила 0,82, что

свидетельствует о высокой прогностической ценности модели, основанной на данных о ВПЧ.

В рамках диссертационного исследования было обнаружено, что распределение генотипов в полиморфных вариантах *rs2516448*, *rs55986091* и *rs9271898* статистически значимо ($p < 0,001$) отличается между группами пациенток с высокой степенью дисплазии шейки матки и ВПЧ-положительным статусом без патологических изменений. Установлено, что оценка полигенного риска, полученная с помощью использования ПЦР-методик, статистически значимо различается между двумя выборками ($p < 0,005$). Использование данных расчёта полигенного риска в качестве предикторов для прогнозирования дисплазии у пациенток позволяет достичь точности, равной 65%, при площади под кривой (AUC), равной 0,74. Это ниже, чем модель, основанная на данных о ВПЧ. Таким образом, разработанная модель имеет среднюю прогностическую силу.

Если использовать данные о ВПЧ и о генетическом риске вместе, можно с точностью 82% предсказать развитие дисплазии высокой степени у пациенток, инфицированных ВПЧ. При этом площадь под кривой (AUC) составляет 0,88, что говорит о высокой прогностической ценности модели. Это подтверждает, что совместный анализ данных о ВПЧ и генетическом риске даёт более точный прогноз, чем расчёт для каждого предиктора по отдельности (рисунок 6.8).

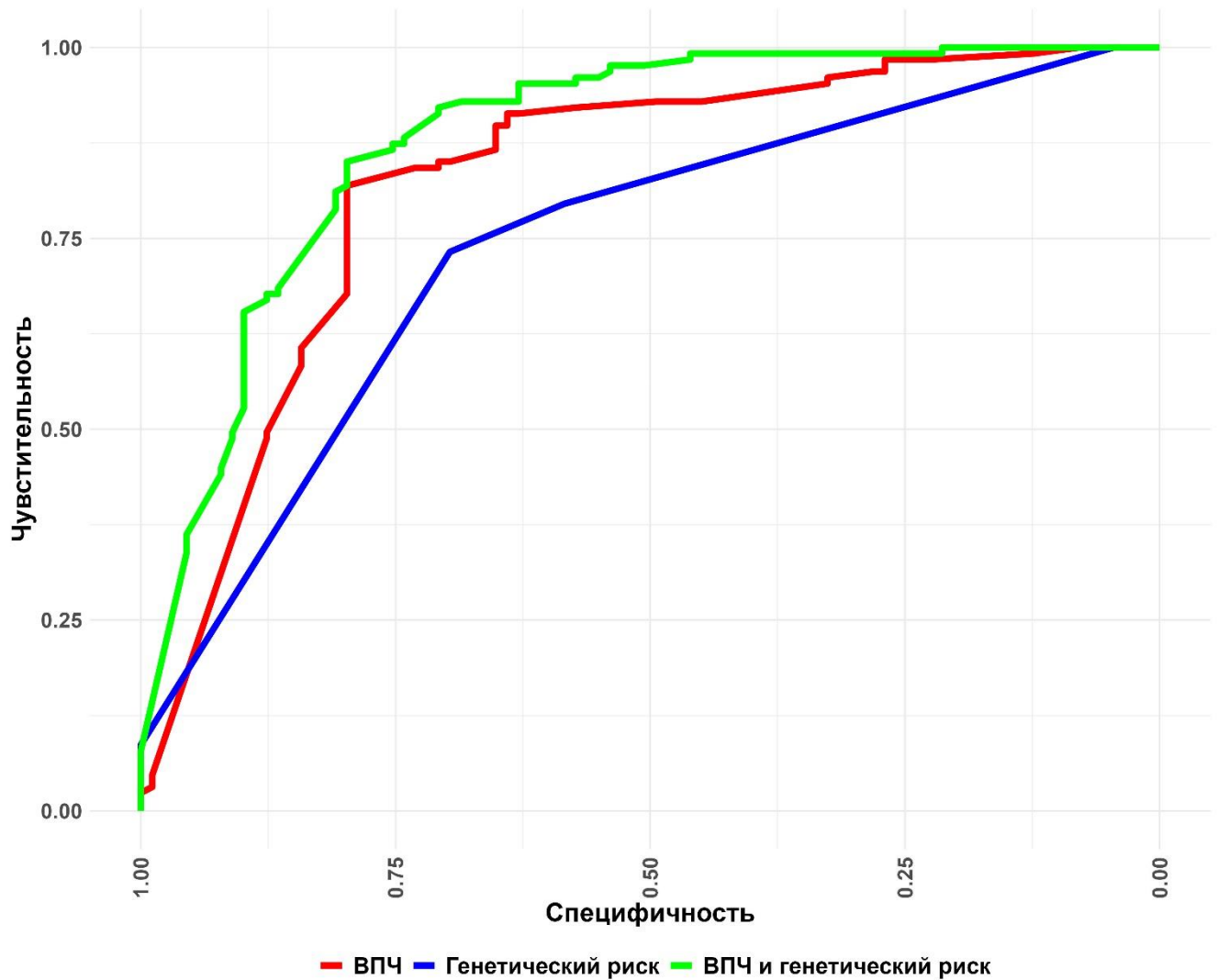


Рисунок 6.8 – Результаты ROC-анализа при сравнении прогностических моделей с использованием данных о ВПЧ, о генетическом риске и ВПЧ и генетическом риске, совместно

Также были рассчитаны основные прогностические показатели для моделей с различными предикторами. В результате анализа установлено, что использование данных о генетических рисках совместно с данными о ВПЧ значительно повышает не только точность модели, но и увеличивает специфичность и чувствительность примерно на 10% (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Сравнение основных прогностических показателей между моделями с разными предикторами

Прогностический показатель	Использованные предикторы		
	ВПЧ-ВКР	Генетический риск	ВПЧ-ВКР и генетический риск
Чувствительность, %	50	43	55
Специфичность, %	30	25	38
Точность, %	70	65	82
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,82	0,74	0,88

Из таблицы следует, что данные о генетических рисках можно использовать вместе с анализом на ВПЧ в рамках профилактических мероприятий. Если в цитологическом анализе обнаружены атипичные клетки (ASCUS), то, согласно клиническим рекомендациям, врач должен направить пациентку на тестирование на ВПЧ. При положительном результате теста и наличии аномальных изменений на шейке матки, выявленных при кольпоскопии, следует провести биопсию [27]. Также в клинических рекомендациях [27] указано, что при данном диагнозе можно разделить пациенток на группы риска с помощью других методов, например, оценивая экспрессию белков p16/ki67. Можно предположить, что оценка генетических рисков также может быть использована для такого ранжирования. Использование девяти методик, основанных на ПЦР для определения аллелей риска в полиморфных вариантах: *rs1048943*, *rs55986091*, *rs138446575*, *rs2516448*, *rs9271898*, *rs73728618*, *rs10175462*, *rs1801133*, *rs4646903*, могут помочь в формировании групп риска, для дальнейшей тактики ведения пациенток.

Кроме того, необходимо уменьшить интервалы между профилактическими мероприятиями для пациенток с генетической предрасположенностью, особенно при наличии дисплазии шейки матки в семейном анамнезе, как в проанализированном клиническом случае в Главе 5.

В настоящее время система скрининга РШМ регламентирована, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации

клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». В соответствии с данным документом:

- Для женщин в возрасте от 21 года до 29 лет рекомендуется проводить цитологическое исследование каждые 3 года. Если в результате анализа будут обнаружены патологические изменения (ASCUS и выше), дополнительно проводится ВПЧ-тестирование. В дальнейшем, при отрицательном результате ВПЧ-теста, котестирование (совместное проведение ВПЧ-теста и цитологического исследования) проводится через 3 года. Если же ВПЧ-тест окажется положительным, то требуется проведение кольпоскопии и, в зависимости от её результатов, биопсии.

- Для женщин в возрасте от 30 до 65 лет следует проводить котестирование каждые 5 лет. Если в результате цитологического исследования будут обнаружены патологические изменения (ASCUS), а ВПЧ-тест будет отрицательным, то повторное котестирование проводится через 3 года. При положительном результате ВПЧ-теста требуется проведение кольпоскопии и биопсии в зависимости от её результатов. Если же ВПЧ-тест окажется положительным, но цитологическая картина будет нормальной, то следующее котестирование рекомендуется провести через год.

Например, ранее было доказано, что стратегия ежегодного цитологического скрининга, проводимого для всех, не улучшает результаты профилактических осмотров, а только увеличивает расходы [87]. С учётом того, что скрининговые мероприятия могут быть не идеальными, а РШМ может развиваться даже у тех женщин, которые регулярно проходят осмотры [19], сокращение срока скрининга до одного года для уязвимых групп позволит повысить эффективность выявления заболеваний и не приведёт к значительному увеличению расходов.

Более конкретно, изменения в системе профилактических осмотров для женщин в возрасте от 21 года до 24 лет с высоким генетическим риском должны включать ежегодное прохождение цитологического осмотра. Дальнейшие

действия будут зависеть от результатов этого исследования и полностью регламентированы клиническими рекомендациями (рисунок 6.9).

Женщинам в возрасте от 25 до 65 лет с высоким суммарным генетическим риском, если полигенный риск по результатам применения ПЦР-методик больше 2, 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 (рисунок 6.10). Для женщин с популяционным генетическим риском скрининговые мероприятия полностью регламентированы клиническими рекомендациями.

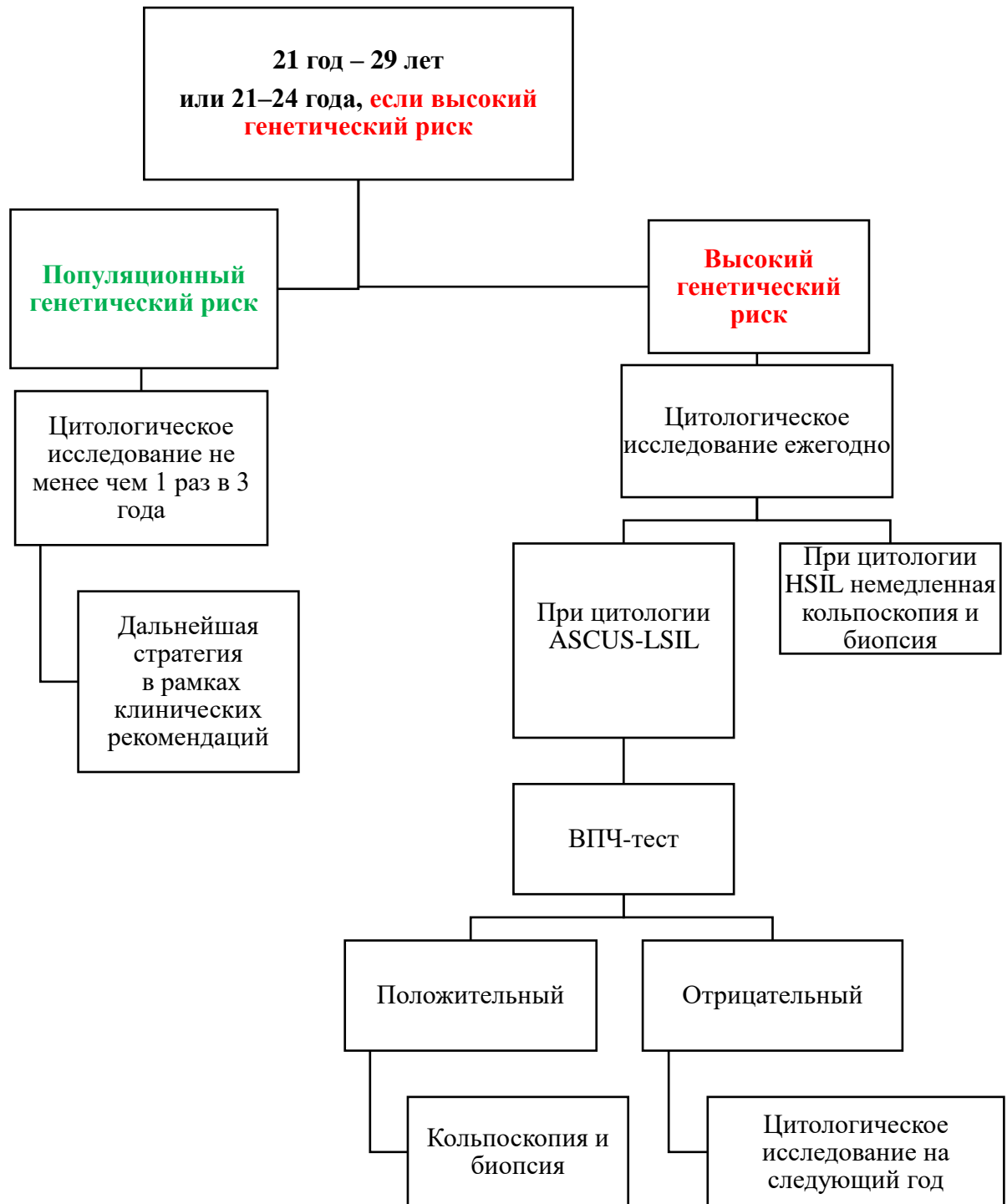


Рисунок 6.9 – Стратегия проведения профилактических осмотров для женщин в возрасте от 21 года до 29 лет с учётом генетического риска

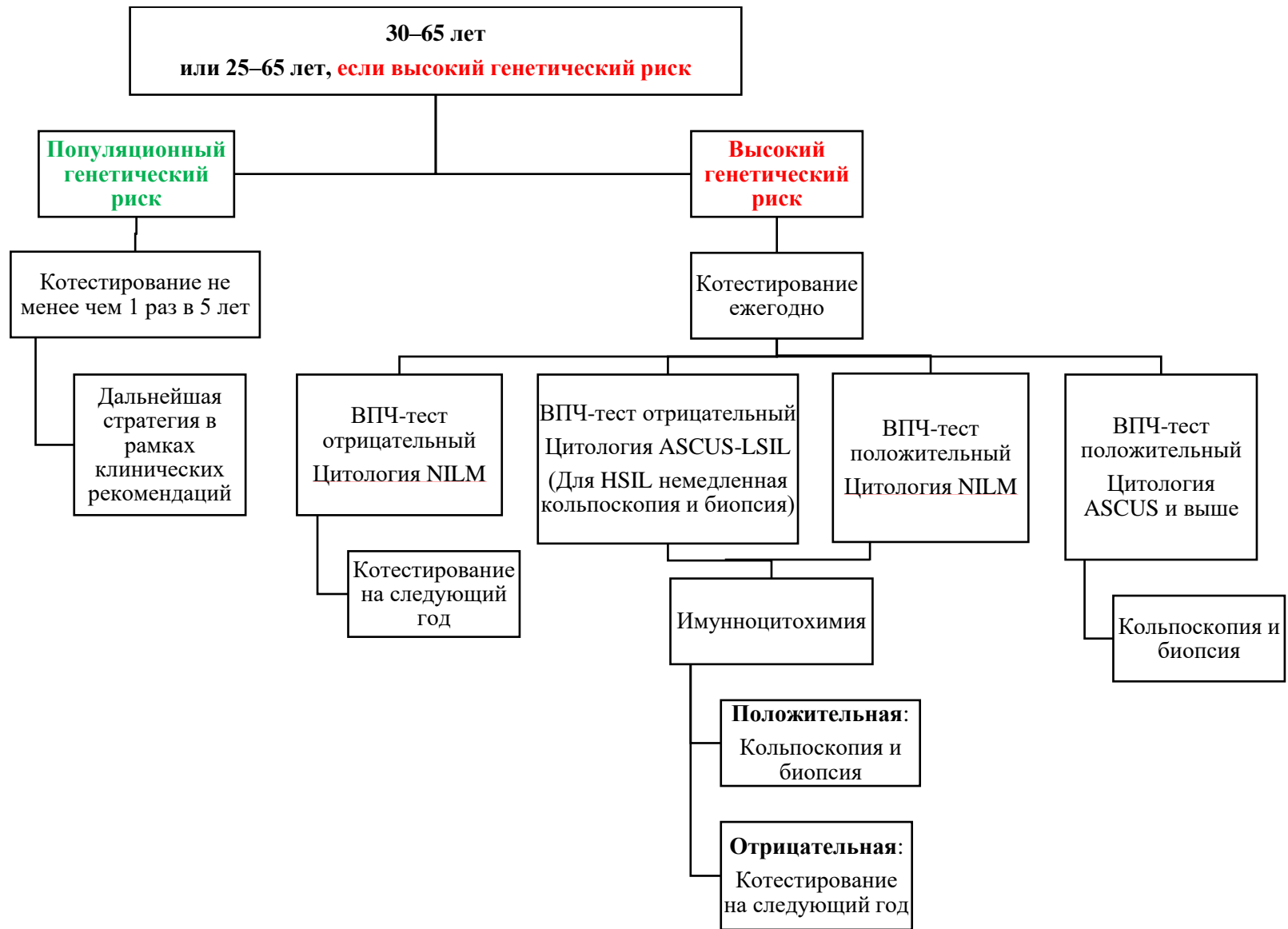


Рисунок 6.10 – Стратегия проведения профилактических осмотров для женщин в возрасте от 30 до 65 лет с учётом генетического риска

Генетический тест проводится 1 раз в жизни, так как изменения в ДНК детерминированы. Это означает, что стратегия скрининга для конкретного пациента может быть регламентирована уже при рождении. А при условии вакцинации против ВПЧ пациент, имеющий генетические риски, может проходить плановый осмотр, наряду с пациентами, имеющими популяционный риск. В таком случае определение генетических рисков увеличит информированность населения о вакцинации против ВПЧ и мотивацию получить вакцину.

При массовой популяционной диагностике генетических рисков оценка эпидемиологической ситуации в регионе будет основываться на генетической карте распределения рисков в популяции. Для эффективного внедрения генетического мониторинга населения в систему управления заболеваемостью РШМ предлагается создать генетический банк данных. Этот банк будет содержать информацию о генетическом разнообразии различных популяций в Российской Федерации. Он будет включать данные о генетических рисках и позволит рассчитать совокупный генетический риск для каждого пациента. Подобная система уже успешно внедрена в Эстонии [69]. Внедрение геномных тестов для населения России позволит рассчитать генетические риски не только для РШМ, но и для других мультифакторных заболеваний.

Генетический банк может быть интегрирован в ЕГИСЗ. Это даст возможность получать данные для контроля над заболеваемостью РШМ. Благодаря этому можно будет выявлять регионы, где эпидемиологическая ситуация может ухудшиться, и внедрять профилактические меры.

Эпидемиологический надзор за РШМ с использованием риск-ориентированного генетического тестирования можно внедрить в единую государственную медицинскую систему. Для этого необходимо объединить данные из различных структур. Такой подход позволит добиться наибольшего эффекта благодаря межведомственному взаимодействию.

РШМ — это уникальное заболевание, поскольку оно регистрируется и учитывается как онкологическое новообразование. Поэтому к нему применимы методы вторичной профилактики, такие как скрининговые обследования

населения. Однако этиологический агент РШМ — это ВПЧ. Поэтому против него эффективны методы первичной профилактики, включая вакцинацию. Из этого следует, что совместная работа разных организаций и сосредоточенные усилия в сфере управления заболеваемостью помогут полностью устранить болезнь в популяции.

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 распространения ВПЧ, данных о вакцинации групп риска, численности и структуры женского населения в регионе, объема и качества скрининговых мероприятий, состояния онкологической помощи, данных о заболеваемости и смертности от РШМ и генетическое тестирование населения.

Аналитическая подсистема позволяет оценить и проанализировать эти данные, определить группы риска и 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 (рисунок 6.11).



Рисунок 6.11 – Система эпидемиологического надзора за заболеваемостью РШМ

Таким образом, в Российской Федерации не существует единой системы эпидемиологического надзора за РШМ, но при этом существует множество предпосылок для его реализации:

- множество территориальных регистров по регистрации случаев злокачественных новообразований на региональном уровне. Это свидетельствует о высоком качестве учёта таких случаев на местах;
- кроме того, есть два крупных регистра, которые находятся в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена и Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте онкологии имени Н.Н. Петрова. Они собирают информацию из некоторых территориальных регистров;
- существует приказ Минздрава России от 23.12.1996 г. № 420, который позволяет выстроить иерархическую систему передачи информации от территориальных раковых регистров в федеральный;
- существует приказ Минздрава России от 19.04.1999 г. № 135, который позволяет установить единый формат сбора данных для всех территориальных раковых регистров.

Однако данные приказы не зарегистрированы в Министерстве Юстиции, это означает, что они не имеют обязательной юридической силы и носят лишь рекомендательный характер.

Наиболее эффективным способом создания единой системы управления заболеваемостью РШМ является внедрение Федерального ракового регистра в ВИМИС «Онкология». Этот регистр будет входить в единую базу данных для всех медицинских учреждений (ЕГИСЗ).

РШМ — это заболевание, которое регистрируется и учитывается как онкологическое новообразование, но инициируется ВПЧ. Поэтому вакцинация способствует устранению этого заболевания наряду с массовым скринингом населения.

Межведомственное взаимодействие в рамках эпидемиологического надзора за РШМ позволит региональным исполнительным властям настроить систему профилактических мероприятий в соответствии с особенностями региона. Для этого эпидемиологический надзор за РШМ должен включать:

- мониторинг распространения ВПЧ;
- сбор данных о вакцинации групп риска;
- анализ численности и структуры женского населения в регионе;
- оценку объёма и качества скрининговых мероприятий;
- анализ состояния онкологической помощи;
- сбор данных о заболеваемости и смертности от РШМ.

Кроме того, в рамках диссертационной работы было показано, что наследственность играет важную роль в развитии злокачественных новообразований шейки матки. Поэтому в рамках эпидемиологического надзора необходимо анализировать информацию о генетических рисках населения. В данный момент разработаны девять методик, которые позволяют рассчитать генетический риск через формулу полигенного риска. Список полиморфных вариантов и, соответственно, оценка риска должны дополняться и расширяться новыми мишенями. Наиболее оптимальным вариантом для этого является создание генетического банка с данными о геноме российской популяции. Это даёт возможность выявлять группы людей, подверженных риску развития РШМ, а также оценивать индивидуальный риск для каждого отдельного пациента, и исходя из этих данных, изменить систему профилактических мероприятий с учётом уровня риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на 2020 г. Российская Федерация занимала второе место в Европе по заболеваемости РШМ. Страна находилась на первом месте в Европе по заболеваемости данным видом рака среди женщин репродуктивного возраста (15–49 лет). Кроме того, Россия занимала третье место по уровню смертности от РШМ среди европейских стран женщин репродуктивного возраста, уступая лишь Молдавии и Украине [93].

Наш анализ показал, что РШМ является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации. Подобная ситуация наблюдается, согласно данным международного ракового регистра [93], в европейских странах, таких как Польша, Словакия, Сербия, Болгария, Украина, Эстония, Латвия и Литва. В большинстве других стран, за исключением некоторых южноафриканских стран и Монголии, где РШМ занимает первое место, эта опухоль чаще всего находится на третьем месте по встречаемости [93]. Это подчеркивает высокую актуальность данной проблемы в глобальном контексте и необходимость разработки эффективных стратегий профилактики и ранней диагностики, чтобы снизить заболеваемость и улучшить результаты лечения.

Если рассматривать заболеваемость РШМ отдельно от других онкологических заболеваний, то можно заметить, что в Российской Федерации этот показатель постоянно увеличивался. С 2007 по 2018 г. уровень заболеваемости РШМ рос, но с 2019 г. началось снижение, вероятно, из-за влияния пандемии COVID-19. В 2022 г., когда влияние пандемии на онкологические службы ослабло, заболеваемость снова начала расти.

В период пандемии система здравоохранения в России и других странах столкнулась с серьезными вызовами, что сказалось на эффективности первичной диагностики злокачественных новообразований. Согласно данным других авторов, в 2020 г. в России зарегистрировали почти на 100 000 случаев меньше, чем в 2019 г. Одной из основных причин этого стало временное прекращение скрининговых

программ, что существенно уменьшило число выявленных ранних РШМ. В возрастной группе до 40 лет такие стадии уменьшились почти вдвое. Эти изменения, обусловленные пандемийными ограничениями, наблюдались и в других странах, что может привести к росту числа случаев на более поздних стадиях, а также к вероятному росту летальности [3].

Исходя из проведённого анализа, с 2007 по 2022 г. наблюдалось статистически значимое снижение общей летальности и летальности в течение первого года после диагностики РШМ ($p < 0,001$). Однако в 2020 г. наблюдалось увеличение числа случаев на поздних стадиях (III–IV стадия), что может привести к росту летальности в последующие годы, поскольку выживаемость пациенток с IV стадией рака очень низкая. Согласно данным других исследований [25], показатель запущенности имеет существенное значение для данной нозологии, поскольку РШМ является легко визуализируемым при отсутствии специфических клинических симптомов. Эффективность лечения РШМ на III и IV стадиях низка, тогда как лечение на I и II стадиях связано с менее тяжёлыми последствиями и сокращает период реабилитации [24]. Также другими авторами показана негативная динамика увеличения удельного веса запущенных стадий РШМ в Красноярском крае и в Амурской области [9, 12]

Анализ показал изменения в возрастной структуре пациенток с РШМ с 2007 по 2022 г., доля заболевших сместилась с возраста 45–49 лет в 2007 г. к 40–44 годам в 2022 г. Другие исследования также отмечают смещение пика заболеваемости к еще более молодым женщинам 30–35 лет, что связано с ростом частоты ВПЧ-инфекций, изменениями сексуального поведения и недостаточным использованием барьерной контрацепции [57]. Рост заболеваемости среди женщин моложе 29 лет подчеркивает негативные тенденции и высокую социальную значимость проблемы, так как 50% случаев заболевания приходится на женщин репродуктивного возраста — 15–49 лет.

Доля пациенток, выявленных на ранних стадиях заболевания, систематически увеличивалась на протяжении всего анализируемого периода, повысившись на 10% с 2007 по 2022 г.: с 64,6 до 74,6%. Расширение скрининговых

программ может способствовать дальнейшему увеличению этого показателя. Анализы, проведённые другими исследователями, указывают на наличие социально-демографических черт у пациенток с запущенными стадиями РШМ, что важно учитывать при модернизации скрининговых систем. Возрастные характеристики пациенток в различных исследованиях показывают средний возраст 50–60 лет [48]. Запущенные формы РШМ чаще встречаются у женщин с низким уровнем образования, что составляет 66% от всех случаев. Это говорит о возможной связи между уровнем образования и своевременностью диагностики, поскольку женщины с меньшим доступом к образовательным ресурсам могут быть менее информированы о симптомах и профилактике заболевания [117]. Также было показано, что больше 70% женщин с запущенными формами рака были замужем. Замужние женщины, по-видимому, могут сталкиваться с культурными или семейными ограничениями, влияющими на их здоровье. Кроме того, в некоторых случаях они могут отдавать приоритет нуждам семьи, а не собственному здоровью. Это подчеркивает важность учёта культурных и социальных факторов в разработке программ здравоохранения. Кроме того, 97% не работали и были домохозяйками, что может подтверждать предыдущий тезис [117].

Обнаружена высокая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона 0,9) между уровнем заболеваемости и долей больных, выявленных с помощью профилактических осмотров. По-видимому, расширение охвата онкологического скрининга позволяет выявлять больше случаев рака, включая ранние стадии и менее агрессивные формы, которые могли бы остаться незамеченными. Это ведет к увеличению зарегистрированного числа больных, хотя фактически это раннее обнаружение, а не рост заболеваемости. Это важно учитывать при оценке заболеваемости. Доля больных, выявленных с помощью профилактических осмотров в Российской Федерации, оставалась достаточно низкой. В допандемийный период она увеличивалась в среднем более чем на 1% в год, повысившись с 29,5% в 2007 г. до 41,8% в 2018 г., но затем снизилась до 34,9% в 2022 г., что указывает на негативную динамику. Эти цифры позволяют косвенно оценить низкую эффективность скрининга, но не полностью отражают охват

населения профилактическими мерами. При этом другие авторы указывают на низкий показатель охвата, составляющий около 30% [19], что очень близко к результатам, полученным в ходе данного исследования. Максимальная доля пациенток, выявленных через скрининговые мероприятия, зафиксирована в 2017 г. и составила 42,3%. Это говорит о том, что более половины пациенток не участвовали в скрининге или делали это редко. Развитие РШМ занимает 15–20 лет и может быть обнаружено на ранних стадиях дисплазии. Однако, по некоторым данным, до 30% инвазивных случаев рака возникают у женщин, регулярно проходящих профилактические осмотры [19]. Это указывает на то, что стратегия вторичной профилактики должна включать расширение охвата через информирование женщин, выделение дополнительных бюджетных средств, а также модернизацию с внедрением новых предикторов.

В рамках данной диссертации был рассмотрен клинический случай РШМ в семье. Пациентка № 1 имела атипичные клетки (ASCUS) и ВПЧ 16-го и 18-го типов, а также обнаруженную при кольпоскопии аномалию, подтвержденную гистологией (HSIL). Её сестра, пациентка № 2, имела дисплазию высокой степени и ВПЧ 16-го и 31-го типов. Их мать, пациентка № 3, имела диагноз LSIL и ВПЧ 68-го типа. Этот случай указывает на возможную наследственность как фактор риска.

Такой случай не единственный: анализ публикаций других авторов показывает, что это скорее правило, чем исключение. Первый подобный случай был задокументирован в 1959 г. [124]. Данная публикация описывает три случая сестер с новообразованиями шейки матки. Интерес представляет тот факт, что младшую сестру обследовали после выявления дисплазии высокой степени и инвазивного рака у старших, это подчеркивает важность семейного скрининга.

Другое исследование также [80] продемонстрировало вклад наследственного компонента в развитие рака *in situ*. Установлено, что в молодой когорте наследственные факторы объясняют 39% вариации предрасположенности, а относительный риск для однояйцевых близнецов в 2 раза выше (95% ДИ 1,1–3,5) по сравнению с двуяйцевыми. У однояйцевых близнецов генетический материал полностью идентичен, в то время как у двуяйцевых он схож только наполовину.

Поэтому, если рак вызван генетическими факторами, вероятность болезни у обоих однойцевых близнецов выше, чем у двуяйцевых, у которых может проявиться разная генетическая предрасположенность. Это показывает, что генетические факторы вносят заметный риск в развитие РШМ и наиболее выражено это у молодых женщин.

Данные шведского ракового регистра указывают на относительный риск возникновения РШМ в семье от 1,5 до 2,5 [72, 103]. Это высокий показатель, учитывая, что для развития РШМ необходимы инфицирование ВПЧ и его длительная персистенция.

Исследование на основе данных Британского биобанка показало, что наследуемость РШМ составляет 7% (то есть у 7 из 100 пациенток были семейные случаи). Это соответствует оценкам наследуемости для рака яичников и толстой кишки. Основной вклад в наследуемость вносят ОНП с небольшой пенетрантностью [71]. Пенетрантность — это вероятность проявления фенотипа, ассоциированного с определённым генетическим вариантом, включая заболевания. Низкая пенетрантность указывает на то, что наличие такого варианта редко вызывает развитие болезни, несмотря на его присутствие. Однако совокупное воздействие нескольких таких маркеров может всё же способствовать развитию заболевания [2].

В рамках данной работы были проанализированы ОНП, которые по данным различных биобанков ассоциированы с РШМ. Были выбраны девять полиморфных локусов в семи генах под номерами: *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*.

Каждый из этих маркеров может различным образом воздействовать на канцерогенез, изменяя функции генов, что иногда улучшает эффективность физиологических процессов, а в некоторых случаях увеличивает риск развития заболевания:

- Полиморфный вариант *rs138446575* (между генами *TTC34* и *PRDM16*, ОШ=2,39).

Полиморфизмы, находящиеся в межгенных областях, могут быть ассоциированы с заболеваниями из-за их возможного влияния на регуляторные элементы, такие как энхансеры или сайленсеры, которые контролируют экспрессию генов. В случае *rs138446575*, расположенного между генами *TTC34* и *PRDM16*, предполагается, что он может изменять взаимодействие с такими регуляторными элементами [90, 92].

PRDM16 известен своей ролью в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки [123], что потенциально может быть связано с развитием рака. Изменения в уровнях экспрессии этого гена могут повлиять на опухолевые процессы.

- Полиморфный вариант *rs1801133* (ген *MTHFR*, ОШ=0,77).

Полиморфизм *rs1801133* в гене *MTHFR* приводит к изменению аминокислоты в ферменте метилентетрагидрофолатредуктазе, который играет ключевую роль в метаболизме фолатов и гомоцистеина. Этот вариант может снижать активность фермента, что приводит к накоплению гомоцистеина и снижению концентрации фолатов [67].

Снижение активности *MTHFR* может повлиять на уровни метилирования ДНК. Гипометилирование может способствовать активации онкогенов, тогда как гиперметилирование может подавлять опухолевые супрессоры. Тем не менее при данном полиморфизме (ОШ=0,77) наблюдается защитный эффект, что указывает на возможное снижение риска некоторых видов рака. Этот эффект может быть связан с более благоприятным профилем метилирования, который предотвращает генетические изменения, ведущие к канцерогенезу [67].

Важно учитывать, что влияние этого полиморфизма может варьироваться в зависимости от генетического контекста и питания, так как адекватное поступление фолатов может смягчить потенциальные негативные эффекты.

- *rs10175462* (ген *PAX8*, ОШ=1,15).

Ген *PAX8* играет ключевую роль в эмбриональном развитии и клеточной дифференцировке. Полиморфизм *rs10175462* находится в интроне этого гена и связан с изменением его активности, что может влиять на пролиферацию и миграцию клеток. Это может способствовать развитию более агрессивных форм РШМ [114].

- *rs55986091* (ген *HLA-DQB1*, ОШ=0,66).

Полиморфный вариант *rs55986091* находится в области супер-энхансера, влияющего на транскрипцию гена *HLA-DQB1*. Этот ген синтезирует белок, играющий важную роль в иммунной системе и входящий в комплекс HLA 2-го типа. Комплекс HLA помогает иммунной системе отличать собственные белки от чужеродных, таких как вирусы и бактерии. Варианты в *HLA-DQB1* могут модифицировать презентацию антигенов, что улучшает иммунный ответ [68, 71]. Таким образом, уменьшается риск нераспознанных клеточных изменений, способствующих раку.

- *rs2516448* (ген *MICA*, ОШ=0,69).

Полиморфный вариант *rs2516448* находится перед геном *MICA*. Он наследуется сцеплено с полиморфизмом *MICA-A5.1*, который приводит к образованию усеченного белка. Белок *MICA* является лигандом для *NKG2D*-активирующего рецептора, взаимодействие с которым позволяет НК-клеткам и Т-киллерам атаковать инфицированные или раковые клетки. Генетические изменения в *MICA* могут снижать эффективность иммунного ответа на раковые опухоли, способствуя их развитию [66, 68].

- *rs9271898* и *rs73728618* (ген *HLA-DQA1*, ОШ=0,64 и ОШ=0,68).

Полиморфные варианты также находятся в области комплекса HLA 2-го типа и ассоциированы с иммунным ответом. Эти полиморфизмы могут улучшать иммунный ответ на инфекционные агенты, такие как ВПЧ, который ассоциируется с развитием РШМ. Усиление иммунного ответа может снизить риск прогрессирования инфекции в рак [66, 68].

- *rs4646903* и *rs1048943* (ген *CYP1A1*, ОШ=4,65 и ОШ=2,52).

CYP1A1 кодирует изофермент цитохрома P4501A1, чьи полиморфные варианты являются фактором риска для многих злокачественных новообразований. Основная функция этого цитохрома заключается в метаболизме канцерогенов, таких как полициклические ароматические углеводороды. Полиморфизмы могут увеличивать конверсию этих веществ в более реактивные формы, что ведет к повреждению ДНК и повышению риска развития рака. Эти изменения также могут снижать эффективность работы *CYP1A1*, способствуя накоплению опасных метаболитов [112].

Эти варианты помогают в анализе генетической предрасположенности к РШМ, подчеркивая значимость изучения геномных особенностей для предупреждения и лечения заболеваний. С целью решения этой задачи были разработаны девять методик, основанных на ПЦР в режиме реального времени, для детекции аллелей, ассоциированных с РШМ, в указанных полиморфных вариантах. Данные методики были запатентованы [33].

При тестировании методик на пациентках с различной степенью дисплазии шейки матки установлена статистически значимая высокая ассоциация для трех полиморфизмов: *rs55986091* в *HLA-DQB1*, *rs2516448* в *MICA* и *rs9271898* в *HLA-DQA1*. Наличие гомозиготных генотипов по референсному аллелю у ВПЧ-инфицированных пациенток увеличивает вероятность развития дисплазии высокой степени в 2,22, 3,69 и 4,00 раза соответственно.

Для других полиморфных маркеров пенетрантность была слабее выражена, поэтому применяли расчет полигенного риска для оценки общего генетического риска каждого маркера, даже при небольшом эффекте. По результатам генотипирования пациенток на наличие аллелей риска в анализируемых полиморфных локусах возможно определить полигенный риск. По распределению генетического риска между выборками пациенток с ВПЧ-положительным статусом и отсутствием неопластических изменений и пациенток с ВПЧ-ассоциированной дисплазией шейки матки границы были определены так: сумма натуральных логарифмов меньше 1 указывает на низкий генетический риск, от 1 до 2 — средний,

выше 2 — высокий. Большинство людей имеют низкий или средний риск, поэтому основное внимание должно быть направлено на пациенток с высоким риском.

Прогноз дисплазии высокой степени у ВПЧ-инфицированных пациенток на основе только генетического риска показал точность в 65%. При добавлении данных о типах ВПЧ 16, 18 и 45 точность прогноза увеличивается до 82%, что демонстрирует эффективность их комбинации как предиктора.

Для семейного случая РШМ, который был рассмотрен в рамках диссертации, полигенный риск для всех членов семьи был равен 2,5, что указывает на высокий генетический риск развития дисплазии шейки матки. Анализ показал, что у всех членов семьи, включая мать и двух сестер, была выявлена схожая комбинация аллелей риска в исследуемых маркерах. Таким образом, до инфицирования ВПЧ в семье уже присутствовал значительный генетический риск. Инфекция ВПЧ и редкие скрининговые мероприятия способствовали развитию дисплазии высокой степени.

Для предотвращения подобных случаев рекомендуется модернизировать систему эпидемиологического надзора за РШМ. В настоящий момент единой системы эпидемиологического надзора за РШМ не существует, однако имеется множество предпосылок для её создания и развития. Существуют регламентирующие приказы, единые системы учёта случаев, а также значительное количество региональных регистров, что позволяет внедрить систему на территории всей Российской Федерации. Эпидемиологический надзор за РШМ должен включать:

- сбор данных о заболеваемости и смертности от РШМ;
- мониторинг распространения ВПЧ;
- сбор данных о вакцинации у групп риска;
- анализ численности и структуры женского населения в регионе;
- оценку объёма и качества скрининговых мероприятий;
- анализ состояния онкологической помощи;
- анализ распространения генетических рисков в популяции.

Данная система предполагает межведомственное взаимодействие и использование совершенно новых предикторов, касающихся РШМ, таких как риск-ориентированное генетическое тестирование.

Анализ генетического риска уже может быть интегрирован в действующую систему скрининговых мероприятий, регламентированную клиническими рекомендациями [27]. В частности, для женщин в возрасте 21 года – 24 лет с высоким генетическим риском (полигенный риск более 2) рекомендуется ежегодное проведение цитологического осмотра. Дальнейшие действия зависят от результатов исследования и строго следуют клиническим рекомендациям. Женщинам в возрасте 25–65 лет с высоким суммарным генетическим риском по результатам ПЦР-методик следует ежегодно проходить цитологическое исследование в сочетании с котестированием каждые 5 лет. При выявлении изменений в мазке необходимо проведение теста на ВПЧ, результаты которого могут потребовать кольпоскопии или повторного котестирования через год. Систематическое котестирование проводится независимо от повторного и полностью регулируется клиническими рекомендациями.

В 2024 г. президент России В.В. Путин издал указ об объявлении этого года Годом семьи [58]. В своём заявлении он подчеркнул, что: «Главное предназначение семьи — это рождение детей, продолжение рода, а значит, продолжение нашего народа, нашей многовековой истории» [1]. РШМ является значительной угрозой для общества, поражая женщин и часто нарушая их репродуктивную функцию. Борьба с РШМ должна происходить на нескольких уровнях, начиная с инициатив в медицинском сообществе и продолжаясь в общественном контексте. Один из успешных методов профилактики ВИЧ, применяемый в Уганде в конце 1980-х и 1990-х годов, известен как подход «АВС» [83]. Стратегия, состоящая из воздержания (Abstain), верности (Be Faithful) и использования презервативов (Use Condoms), может применяться в профилактике других инфекций, передающихся половым путем.

Однако в рамках профилактических мероприятий, направленных на борьбу с РШМ, применяется вакцинация и скрининг [125].

В связи с этим подход «АВС» для профилактики РШМ требует модификации и должен включать в том числе данные элементы:

- В — воздержание;
- В — верность;
- В — вакцинация;
- С — скрининг;
- П — использование презервативов.

Таким образом, в результате диссертационного исследования была научно обоснована необходимость создания системы эпидемиологического надзора за РШМ, а также внедрения генетического тестирования женского населения для выявления уязвимых групп.

Разработанный в данном исследовании алгоритм позволяет с помощью ПЦР-методик определить для каждой пациентки аллели, ассоциированные с развитием дисплазии шейки матки, рассчитать суммарный генетический риск и определить её в одну из групп в зависимости от степени риска. В случае высокого генетического риска предлагается изменить стратегию скрининга. Применение риск-ориентированной стратегии скрининга позволит более эффективно управлять заболеваемостью РШМ и повысит результативность профилактических мероприятий.

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 (15–49 лет).

2. Разработаны девять методик на основе метода ПЦР с гибридизационно-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 её составляющие, включающие вирусологический мониторинг ВПЧ, сведения о заболеваемости и смертности от РШМ и иммунизации групп риска, объёмах 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 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;

- объёма 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 учётом 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 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
- ЕГИСЗ — Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения
- ОМП — однонуклеотидный полиморфизм
- ОШ — отношение шансов
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РШМ — рак шейки матки
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии — Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- ASCUS — Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения)
- CIN — Cervical Intraepithelial Neoplasia (Цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
- CIS — Carcinoma *in situ* (карцинома *in situ*)
- GWAS — Genome-wide associations study (Исследования полногеномного поиска ассоциаций)
- 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)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Администрация Президента России : официальный сайт . — Москва : Администрация Президента Российской Федерации, 2024. — Обновляется в течение суток. — URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/73297> (дата обращения: дата обращения 14.11.2024). — Текст : электронный.
2. **Бочков, Н. П.** Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва, 2011. — 592 с. : ил. — ISBN 5-9704-7934-9. — Текст : непосредственный.
3. **Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование) /** Л. Е. Валькова, А. А. Дяченко, В. М. Мерабишвили [и др.]. — Текст : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. — 2022. — Т. 21, № 6. — С. 7–16.
4. Вместе против рака / учредитель: Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака». — Москва, 2021. — Обновляется в течение суток. — URL: <https://protiv-raka.ru/analytics/kak-formiruetsya-statistika-onkologicheskoy-zabolevaemosti-i-na-chto-ona-vliyaet/> (дата обращения: 15.09.2023). — Текст : электронный.
5. **Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор /** М. А. Винокуров, К. О. Миронов, В. И. Корчагин, [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2022. — № 3. — С. 353–361.
6. **Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины:** коллективная монография / под ред. В. С. Баранова. — Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. — 527 с. — ISBN: 9785948690841. — Текст : непосредственный.

7. **Григорьев, С. Г.** Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко. — Текст : непосредственный // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 36–45.
8. **Димитриади, Т. А.** Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России / Т. А. Димитриади, О. И. Кит, Д. В. Бурцев. — Текст : непосредственный // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. — 2017. — № 4–2 (196-2). — С. 26–32.
9. **Егорова, А. Т.** Состояние заболеваемости раком шейки матки женщин в Красноярском крае / А. Т. Егорова, С. В. Свирска. — Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 7. — С. 90–93.
10. Единая информационная система в сфере закупок : официальный сайт. — Москва. — Обновляется в течение суток. — URL: <https://zakupki.gov.ru> (дата обращения: 10.09.2023). — Текст : электронный.
11. **Ефремов, С. А.** Роль нозологических регистров в оценке качества оказания медицинской помощи на примере онкологии / С. А. Ефремов, А. А. Каримова, В. В. Петкау. — Текст : непосредственный // Врач. — 2021. — Т. 32, № 11. — С. 27–28.
12. **Злокачественные новообразования репродуктивных органов у женщин Амурской области** / В. П. Гордиенко, С. Н. Леонтьева, М. Ю. Константинова [и др.]. — Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 47–53.
13. **Информационные технологии в онкологии** / В. В. Старинский, О. П. Грецова, Г. В. Петрова [и др.]. — 11 с. — Текст : электронный // Российское общество клинической онкологии (RUSSCO): Интернет-портал. — URL: <https://rosoncoweb.ru/library/another/003.pdf> (дата обращения: 04.11.2023).
14. **Каира, А. Н.** Папилломавирусная инфекция — эпидемиология и профилактика : учебное пособие / А. Н. Каира, О. А. Свитич, Н. Г. Политова ; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации ; Научно-

исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. — Москва : РМАНПО, 2022. — 134 с. — ISBN 978-5-7249-3264-6. — Текст : непосредственный.

15. **Канцер-регистр: официальный сайт.** — Москва, 2011. — обновляется в течение суток — URL: <http://www.cancer-reg.ru> (дата обращения 14.11.2024). — Текст : электронный.

16. **Каприн, А. Д.** Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) : монография / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. — Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 252 с. — ил. — ISBN 978-5-85502-260-5. — Текст : непосредственный.

17. **Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)** : монография / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова, И. В. Лисичникова. — Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — 275 с. — ил. — ISBN 978-5-85502-290-2. — Текст : непосредственный.

18. **Каприн, А. Д.** Как получить самую достоверную информацию о пациентах / А. Д. Каприн. — Текст : непосредственный // Национальная онкологическая программа 2030. — 2021. — № 4. — С. 20–22

19. **Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы** / А. Д. Каприн, Е. Г. Новикова, О. И. Трушина [и др.]. — Текст : непосредственный // Исследования и практика в медицине. — 2015. — Т. 2, № 1. — С. 36–41.

20. **Каприн, А. Д.** Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. — Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.: ил. — ISBN 978-5-85502-283-4. — Текст : непосредственный.

21. **Каюкова, Е. В.** Анализ заболеваемости и причин запущенности рака шейки матки на территории Забайкальского края в 2012 г. / Е. В. Каюкова, Т. В. Каюкова. — Текст : непосредственный // Забайкальский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 12–16.

22. **Кириллина, М. П.** Анализ частоты встречаемости фоновых и предраковых заболеваний шейки матки по результатам профилактического и диагностического цитологического исследования / М. П. Кириллина, А. К. Иванова. — Текст : непосредственный // The Scientific Heritage. — 2018. — Т. 1, № 24. — С. 33–37.

23. **Кластеризация стандартизованных показателей кумулятивной инцидентности за многолетний период как метод анализа пространственного распределения случаев заболевания** / Д. В. Дубоделов, С. В. Углева, Г. А. Гасанов [и др.]. — Текст : непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 31–35.

24. **Клинышкова, Т. В.** Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области / Т. В. Клинышкова, Д. В. Турчанинов, М. С. Буян. — Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 3. — С. 102–108.

25. **Курунова, И. И.** Эпидемиологические аспекты рака шейки матки / И. И. Курунова, Т. Ф. Боровская, А. Ю. Марочко [и др.]. — Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2013. — № 3. — С. 130–134.

26. **Мерабишвили, В. М.** Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционное исследование) / В. М. Мерабишвили, Э. И. Лалианци, О. Ю. Субботина. — Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. — 2012. — Т. 58, № 1. — С. 41–44.

27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. — Москва : Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы», 2024. — Текст : непосредственный.

28. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Рак шейки матки. — Москва : Ассоциация онкологов России, 2022. — Текст : непосредственный.

29. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Концепция создания Федеральной системы «Онкология» (вертикально-интегрированной медицинской информационной системы по профилю «Онкология») // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. — 2019. — URL: [https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/Концепция_ВИМИС_онко_v2_4%2017072019%20\(1\).pdf](https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/Концепция_ВИМИС_онко_v2_4%2017072019%20(1).pdf) (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

30. **Михетько, А. А.** Рак шейки матки в республике Карелия. Эпидемиология и скрининг / А. А. Михетько. — Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. — 2010. — Т. 56, № 6. — С. 660–663.

31. **Наркевич, А. Н.** Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов. — Текст : непосредственный // Социальные аспекты здоровья населения. — 2019. — № 6(65). — С. 10.

32. **О регионально-ориентированном эпидемиологическом надзоре и контроле рака молочной железы** / Е. А. Вильмс, Н. Г. Ширлина, В. Л. Стасенко [и др.]. — Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — С. 179.

33. **Патент RU 2804110 C1, МПК C12Q 1/68.** Набор олигонуклеотидных праймеров и зондов для определения аллелей полиморфизма rs55986091 и способ его применения : № 2022135012 ; заявл. 28.12.2022 ; опубл. 26.09.2023 / М. А. Винокуров, К. О. Миронов, Э. А. Домонова [и др.] ; заявитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Текст : непосредственный.

34. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 января 2023 г. № 31-2/И/2-1287 «О формировании и экономическом обосновании территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023–2025 годы» // Гарант. — URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406175295/> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

35. **Платонов, А. Е.** Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. — Москва : Изд-во РАМН, 2000. — 52 с. — ISBN 5-7901-0022-8. — Текст : непосредственный.

36. Постановление Государственного комитета Российской Федерации по статистике от 29 июня 1999 г. № 49 «Об утверждении годовых форм федерального государственного статистического наблюдения за заболеваемостью населения, профилактическими прививками и медицинской помощью женщинам и детям» // Контур.Норматив. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=87575> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

37. Постановление Правительства Российской Федерации от 13 августа 1997 г. № 1009 «Об утверждении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации» // Правительство Российской Федерации : официальный сайт. — 1997. — URL: <http://government.ru/docs/all/23846/> (дата обращения: 21.06.2023). — Текст : электронный.

38. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» // Правительство Российской Федерации : официальный сайт. — 2020. — URL: <http://static.government.ru/media/files/A4x4tZ4dNAtRAIgIIyTOFeRtzAMjy8W3.pdf> (дата обращения: 18.10.2023). — Текст : электронный.

39. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 мая 2018 г. № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения» // Правительство Российской Федерации : официальный сайт. — 2018. — URL: <http://government.ru/docs/32570/> (дата обращения: 12.07.2023). — Текст : электронный.

40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» //

Гарант. — URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

41. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» // Гарант. — URL: <https://base.garant.ru/4175904/> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

42. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 февраля 2021 г. № 116н (ред. от 24 января 2022 г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» // Контур.Норматив. — 2022. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419184> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

43. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 февраля 2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» // Контур.Норматив. — 2021. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419184> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

44. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1996 г. № 420 «О создании государственного ракового регистра» (вместе с «Положением о раковом регистре территориального уровня») // КонсультантПлюс. — URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=309735> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

45. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июня 2001 г. № 222 «О Центрах Министерства здравоохранения Российской Федерации в составе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена» // Контур.Норматив. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=30764> (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

46. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 17 сентября 2006 г. № 367 «О Порядке

проведения социально-гигиенического мониторинга, представления данных и обмена ими» // Роспотребнадзор : официальный сайт. — URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=818 (дата обращения: 15.10.2023). — Текст : электронный.

47. **Приоритеты вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты** / В. Н. Прилепская, М. Д. Зардиашвили, Ю. С. Хлебкова [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский совет. — 2016. — № 12. — С. 120–125.

48. **Протасова, А. Э.** Социально-демографические и клинко-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки / А. Э. Протасова, В. А. Лященко. — Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2021. — Т. 17, № 2. — С. 93–99.

49. **Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ** / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Л. М. Александрова [и др.]. — Текст : непосредственный // Российский медицинский журнал. — 2015. — Т. 21, № 2. — С. 4–9.

50. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 марта 2021 г. № 774-р «План мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» // Правительство Российской Федерации : официальный сайт. — 2021. — URL: <http://static.government.ru/media/files/1GYZj5CDyCamGozakb8Dxa1c68C0hp7c.pdf> (дата обращения: 20.07.2023). — Текст : электронный.

51. Российская газета : [сайт] / учредитель ФГБУ «Редакция «Российской газеты». — обновляется в течение суток — URL: <https://rg.ru/2020/11/26/v-rossii-roiavitsia-edinyj-registr-pacientov-s-onkologiej.html> (дата обращения 14.11.2024). — Текст : электронный.

52. **Салчак, Ч. Т.** Анализ состояния заболеваемости раком шейки матки в Республике Тыва / Ч. Т. Салчак, А. К. Сиразитдинова, Т. И. Рассеник. — Текст : непосредственный // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 58–60.

53. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023682900 Российская Федерация. Расчёт статистических показателей для генетических исследований типа «случай–контроль»: № 2023681431: заявл. 18.10.2023: опубл. 01.11.2023 / М. А. Винокуров, К. О. Миронов; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Текст : непосредственный.

54. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление / А.А. Барчук, Ю.В. Раскина, О.В. Смирнова [и др.]. — Текст : непосредственный // Общественное здоровье. — 2021. — Т. 1, № 1. — С. 19–31.

55. **Современное состояние популяционного ракового регистра РФ** / О. П. Грецова, А. Д. Каприн, В. В. Старинский [и др.]. — Текст : непосредственный // Исследования и практика в медицине. — 2016. — № Спецвыпуск. — С. 64–65.

56. Счетная палата: официальный сайт. — Москва. — обновляется в течение суток — URL: <https://ach.gov.ru> (дата обращения 14.11.2024). — Текст : электронный.

57. **Уварова, Е. В.** Рак шейки матки — не детская болезнь / Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова. — Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. — 2009. — № 3. — С. 29–35.

58. Указ Президента Российской Федерации от 14 июня 2007 г. № 761 «О проведении в Российской Федерации Года семьи» // Официальный сайт Президента Российской Федерации. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/25641> (дата обращения: 04.11.2023). — Текст : электронный.

59. Указ Президента Российской Федерации от 20 апреля 1993 г. № 468 «О неотложных мерах по обеспечению здоровья населения Российской Федерации» // Официальный сайт Президента Российской Федерации. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/3365> (дата обращения: 04.11.2023). — Текст : электронный.

60. **Черкасский, Б. Л.** Инфекционные и паразитарные болезни человека : Справ. эпидемиолога / Б. Л. Черкасский. — Москва : Медицинская газета, 1994. — 617 с. — ISBN 5-85290-003-6. — Текст : непосредственный.
61. **Черкасский, Б. Л.** Руководство по общей эпидемиологии: учебник / Б. Л. Черкасский. — Москва, 2001. — 560 с. — ISBN 5-225-04551-0. — Текст : непосредственный.
62. **Черкасский, Б. Л.** Риск в эпидемиологии : учебник / Б. Л. Черкасский. — Москва; Практическая медицина. 2007 — 480 с. — ISBN 5-988-11062-2. — Текст : непосредственный.
63. **Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы)** / Г. З. Кулиева, Л. С. Мкртчян, Л. И. Крикунова [и др.]. — Текст : непосредственный // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2023. — Т. 19, № 3. — С. 77–84.
64. **Эпидемиология** : учебник в 2 томах / Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский [и др.]. Том 1. — Москва : Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 832 с. — ISBN 9785998601095. — Текст : непосредственный.
65. **2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation** / L.C. Cheung, D. Egemen, X. Chen [et al.]. — Text : unmediated // Journal of Lower Genital Tract Disease. — 2020. — Vol. 24, № 2. — С. 90–101.
66. **A basolateral sorting motif in the MICA cytoplasmic tail** / H. Suemizu, M. Radosavljevic, M. Kimura [et al.]. — Text : unmediated // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2002. — Vol. 99, No. 5. — P. 2971–2976.
67. **A meta-analysis for association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6 rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF- α rs1800629, and TLR9 rs352140 polymorphisms with susceptibility to cervical carcinoma** / S.F. Parsaeian, F. Asadian, M. Karimi-Zarchi [et al.]. — Text : unmediated // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. — 2021. — Vol. 22, No. 11. — P. 3419–3428.

68. **A variant upstream of HLA-DRB1 and multiple variants in MICA influence susceptibility to cervical cancer in a Swedish population** / D. Chen, J. Hammer, D. Lindquist [et al.]. — Text : unmediated // *Cancer Medicine*. — 2014. — Vol. 3, No. 1. — P. 190–198.

69. **Advances in genomic discovery and implications for personalized prevention and medicine: Estonia as example** / B.P. Prins, L. Leitsalu, K. Pärna [et al.]. — Text : unmediated // *Journal of Personalized Medicine*. — 2021. — Vol. 11, No. 5. — P. 358.

70. **Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure** / H. Von Keyserling, T. Bergmann, M. Schuetz [et al.]. — Text : unmediated // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2011. — Vol. 21. — P. 1664–1671.

71. **Analysis of the genetic architecture of susceptibility to cervical cancer indicates that common SNPs explain a large proportion of the heritability** / D. Chen, T. Cui, W.E. Ek [и др.]. — Text : unmediated // *Carcinogenesis*. — 2015. — Vol. 36, № 9. — С. 992–998.

72. **Andrews, F. J.** Cervical carcinoma in both mother and daughter / F. J. Andrews, J. J. Linehan, D. H. Melcher. — Text : unmediated // *Acta Cytologica*. — 1981. — Vol. 25, No. 1. — P. 3–4.

73. **Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesions** / K. W. Alanen, L. M. Elit, P. A. Molinaro [et al.]. — Text : unmediated // *Cancer*. — 1998. — Vol. 84, No. 1. — P. 5–10.

74. **Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe** / P. Triska, N. Chekanov, V. Stepanov [et al.]. — Text : unmediated // *BMC Genetics*. — 2017. — Vol. 18. — P. 5–20.

75. **BRIP1 variations analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factor for cervical cancer** / X.D. Ma, G.Q. Cai, W. Zou [et al.]. — Text :

unmediated // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2013. — Vol. 433. — P. 232–236.

76. **Bruinse, H. W.** Human Leukocyte Antigen Patterns in a Family with Cervical Cancer / H. W. Bruinse, E. R. Te Velde, B. C. De Gast. — Text : unmediated // *Gynecologic Oncology*. — 1981. — Vol. 12, No. 2. — P. 249–252.

77. **Bush, W. S.** Chapter 11: Genome-wide association studies / W. S. Bush, J. H. Moore. — Text : unmediated // *PLoS Computational Biology*. — 2012. — Vol. 8, No. 12. — P. e1002822.

78. **Buskwofie, A.** Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities / A. Buskwofie, G. David-West, C. A. Clare. — Text : unmediated // *Journal of the National Medical Association*. — 2020. — Vol. 112, No. 2. — P. 229–232.

79. **Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer** / Cancer Genome Atlas Research; Network Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services [et al.]. — Text : unmediated // *Nature*. — 2017. — T. 543, No. 7645. — C. 378–384.

80. **Cancer in twins: Genetic and nongenetic familial risk factors** / A. Ahlbom, P. Lichtenstein, H. Malmström [et al.]. — Text : unmediated // *Journal of the National Cancer Institute*. — 1997. — Vol. 89, No. 3. — P. 287–293.

81. **Cervical cancer genetic susceptibility: A systematic review and meta-analyses of recent evidence** / G.A. Martínez-Nava, J.A. Fernández-Niño, V. Madrid-Marina [et al.]. — Text : unmediated // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11. — P. e0157344.

82. **Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia** / M. Lehtinen, K.A. Ault, E. Lyytikäinen [et al.]. — Text : unmediated // *Sexually Transmitted Infections*. — 2011. — Vol. 87, No. 5. — P. 372–376.

83. **Cohen, S.** Beyond slogans: Lessons from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS / S. Cohen. — Text : unmediated // *Reproductive Health Matters*. — 2004. — Vol. 12, No. 23. — P. 132–135.

84. **Dyer, O.** WHO links long term pill use to cervical cancer / O. Dyer. — Text : unmediated // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324, No. 7341. — P. 808.

85. **Ensembl 2024** / P. W. Harrison, M. R. Amode, O. Austine-Orimoloye [et al.]. — Text : unmediated // *Nucleic Acids Research*. — 2024. — Vol. 52, No. D1. — P. D891–D899.
86. **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer** / N. Muñoz, F.X. Bosch, S. de Sanjosé [et al.]. — Text : unmediated // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, No. 6. — P. 518–527.
87. **Estimated quality of life and economic outcomes associated with 12 cervical cancer screening strategies: a cost-effectiveness analysis** / G.F. Sawaya, E. Sanstead, F. Alarid-Escudero [et al.]. — Text : unmediated // *JAMA Internal Medicine*. — 2019. — Vol. 179, No. 7. — P. 867–878.
88. **Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV** / D. Stelzle, L.F. Tanaka, K.K. Lee [et al.]. — Text : unmediated // *The Lancet Global Health*. — 2021. — Vol. 9, No. 2. — P. e161–e169.
89. **Familial Cervical Cancer: Case Reports, Review and Clinical Implications** / M. Zoodsma, R.H. Sijmons, E.G. de Vries [et al.]. — Text : unmediated // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. — 2004. — Vol. 2. — P. 99.
90. **Genetic contributions to lupus nephritis in a multi-ethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients** / C.M. Lanata, J. Nititham, K.E. Taylor [et al.]. — Text : unmediated // *PLoS ONE*. — 2018. — Vol. 13, No. 6. — P. e0199003.
91. **Genetic polymorphisms and cervical cancer development: ATM G5557A and p53bp1 C1236G** / S. Oliveira, J. Ribeiro, H. Sousa [et al.]. — Text : unmediated // *Oncology Reports*. — 2012. — No. 27. — P. 1188–1192.
92. **Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study** / S. J. Bowden, B. Bodinier, I. Kalliala [et al.]. — Text : unmediated // *The Lancet Oncology*. — 2021. — Vol. 22, No. 4. — P. 548–557.
93. **Global Cancer Observatory: Cancer Today** : [Electronic resource] — France, 2024. — URL: <https://gco.iarc.fr/today> (date of treatment: 14.11.2024). — Text : electronic.

94. **Graham, S.V.** The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review / S.V. Graham. — Text : unmediated // *Clinical Science (London)*. — 2017. — Vol. 131, No. 17. — P. 2201–2221.
95. **HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update** / J. T. den Dunnen, R. Dalgleish, D. R. Maglott [et al.]. — Text : unmediated // *Human Mutation*. — 2016. — T. 37, № 6. — C. 564–569.
96. **High-Risk Human Papillomavirus and Tobacco Smoke Interactions in Epithelial Carcinogenesis** / F. Aguayo, J. P. Muñoz, F. Perez-Dominguez [et al.]. — Text : unmediated // *Cancers*. — 2020. — Vol. 12, No. 8. — P. 2201.
97. **Horn, L. C.** Familial cancer history in patients with carcinoma of the cervix uteri / L. C. Horn, G. Raptis, U. Fischer. — Text : unmediated // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2002. — Vol. 101, No. 1. — P. 54–57.
98. **HPV prevalence and genetic predisposition to cervical cancer in Saudi Arabia** / G. Alsbeih, N. Al-Harbi, M. El-Sebaie [et al.]. — Text : unmediated // *Infectious Agents and Cancer*. — 2013. — Vol. 8, No. 1. — P. 15.
99. **Human papillomavirus and cervical cancer** / M. Schiffman, P.E. Castle, J. Jeronimo [et al.]. — Text : unmediated // *The Lancet*. — 2007. — Vol. 370, No. 9590. — P. 890–907.
100. **Impact of reduced human papillomavirus vaccination coverage rates due to COVID-19 in the United States: a model based analysis** / V. Daniels, K. Saxena, C. Roberts [et al.]. — Text : unmediated // *Vaccine*. — 2021. — T. 39, № 20. — C. 2731–2735.
101. **Juko-Pecirep, I.** Evaluation of Fanconi anaemia genes FANCA, FANCC and FANCL in cervical cancer susceptibility / I. Juko-Pecirep, E.L. Ivansson, U.B. Gyllensten. — Text : unmediated // *Gynecologic Oncology*. — 2011. — Vol. 122, No. 2. — P. 377–381.
102. **Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study** / L. Iversen,

S. Sivasubramaniam, A. J. Lee [et al.]. — Text : unmediated // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2017. — Vol. 216, No. 6. — P. 580–e1.

103. **Magnusson, P.K.E.** Heritability of cervical tumours / P.K.E. Magnusson, P. Lichtenstein, U.B. Gyllensten. — Text : unmediated // International Journal of Cancer. — 2000. — Vol. 88, No. 5. — P. 698–701.

104. **Manhart, L.E.** Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis / L.E. Manhart, L.A. Koutsky. — Text : unmediated // Sexually Transmitted Diseases. — 2002. — Vol. 29, No. 11. — P. 725–735.

105. **Matsumoto, K.** Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan / K. Matsumoto, H. Yoshikawa. — Text : unmediated // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2013. — Vol. 39, No. 1. — P. 7–17.

106. **McBride, A.** The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers / A.A. McBride, A. Warburton. — Text : unmediated // PLoS Pathogens. — 2017. — Vol. 13, No. 4. — P. e1006211

107. **Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies** / Z.C. Liu, W.D. Liu, Y.H. Liu [et al.]. — Text : unmediated // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2015. — Vol. 16, No. 9. — P. 3893–3900.

108. **Murine Double-Minute 2 Homolog Single Nucleotide Polymorphisms 285 and 309 in Cervical Carcinogenesis** / A. Roszak, M. Misztal, A. Sowińska [et al.]. — Text : unmediated // Molecular Diagnosis & Therapy. — 2015. — Vol. 19, No. 4. — P. 235–244.

109. National Center for Biotechnology Information : [Electronic resource] — USA, 2023. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (date of treatment: 14.11.2024). — Text : electronic.

110. **Non-genetic factors and risk of cervical cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies** / X.Y. Li, G. Li, T.T. Gong [et al.]. — Text : unmediated // International Journal of Public Health. — 2023. — No. 68. — P. 1605198.

111. **Physical state and copy number of high risk human papillomavirus type 16 DNA in progression of cervical cancer** / S. Shukla, S. Mahata, G. Shishodia [et al.]. — Text : unmediated // Indian Journal of Medical Research. — 2014. — Vol. 139, No. 4. — P. 531–543.

112. **Polymorphism of CYP1A1 gene variants rs4646903 and rs1048943 relation to the incidence of cervical cancer in Chhattisgarh** / V. Jain, Y.K. Ratre, D. Amle [et al.]. — Text : unmediated // Environmental Toxicology and Pharmacology. — 2017. — Vol. 52. — P. 188–192.

113. Primer-BLAST : [Electronic resource] — CIIA, 2023. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast> (date of treatment: 14.11.2024). — Text : electronic.

114. **Ramachandran, D.** Genomic Risk Factors for Cervical Cancer / D. Ramachandran, T. Dörk. — Text : unmediated // Cancers. — 2021. — Vol. 13. — P. 5137.

115. **Reproductive and genital health and risk of cervical human papillomavirus infection: results from the Ludwig-McGill cohort study** / E. Shaw, A.V. Ramanakumar, M. El-Zein [et al.]. — Text : unmediated // BMC Infectious Diseases. — 2016. — No. 16. — P. 1–10.

116. **Schiffman, M.** Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) / M. Schiffman, D. Solomon. — Text : unmediated // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 2003. — Vol. 127, No. 8. — P. 946–949.

117. **Socio-demographic, reproductive and clinical profile of women diagnosed with advanced cervical cancer in a Tertiary Care Institute of Delhi** / N. Dahiya, D. Bachani, A. S. Acharya [et al.]. — Text : unmediated // Journal of Obstetrics and Gynaecology of India. — 2017. — Vol. 67, No. 1. — P. 53–60.

118. **The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines** / J.Z. Marcus, P. Cason, L.S. Downs Jr. [et al.]. — Text : unmediated // Journal of Lower Genital Tract Disease. — 2021. — Vol. 25, No. 3. — P. 187–191.

119. **The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)** / A. Abu-El-Haija, H.V. Reddi, H. Wand [et al.]. — Text : unmediated // *Genetics in Medicine*. — 2023. — Vol. 25. — No. 5. — P. 100803.

120. **The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix** / W.A. McIndoe, M.R. McLean, R.W. Jones, [et al.]. — Text : unmediated // *Obstetrics and Gynecology*. — 1984. — Vol. 64, No. 4. — P. 451–458.

121. **The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis** / B. Su, W. Qin, F. Xue [et al.]. — Text : unmediated // *Medicine*. — 2018. — Vol. 97, No. 46. — P. e1306.

122. **Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis** / S. Yang, W. Zhao, H. Wang, Y. Wang, J. Li, X. Wu. — Text : unmediated // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2018. — Vol. 228. — P. 166–173.

123. UniProt database : [Electronic resource] — USA, 2024. — URL: <http://www.uniprot.org> (date of treatment: 14.11.2024). — Text : electronic.

124. **Way, S.** Simultaneous cytological diagnosis of cervical cancer in three sisters / S. Way, J. Hetherington, D.C. Galloway. — Text : unmediated // *The Lancet*. — 1959. — Vol. 2, No. 7108. — P. 890–891.

125. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. — World Health Organization, 2020. — Text : unmediated.

126. **XRCC1 R399Q polymorphism is associated with response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in bulky cervical cancer** / H.H. Chung, M.K. Kim, J.W. Kim [et al.]. — Text : unmediated // *Gynecologic Oncology*. — 2006. — Vol. 103, № 3. — P. 1031–1037.

127. Serum carotenoid, retinol and tocopherol concentrations and risk of cervical cancer among Chinese women / Y.Y. Zhang, L. Lu, G. Abliz, F. Mijit. — Text : unmediated // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. — 2015. — Vol. 16, No. 7. — P. 2981–2986.

128. **Zhang, M.** Association between serum copper levels and cervical cancer risk: a meta-analysis / M. Zhang, M. Shi, Y. Zhao. — Text : unmediated // Bioscience Reports. — 2018. — Vol. 38, No. 4. — P. BSR20180161.