

АННОТАЦИЯ

На диссертацию Сатановой Элимы Ринатқызы на тему «Анализ эффективности вакцинации от вируса папилломы человека в Республике Казахстан», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10103 - «Медицина»

Актуальность темы исследования

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста во всём мире. В 2022 году было зарегистрировано более 600 тысяч новых случаев и свыше 300 тысяч летальных исходов, что делает РШМ глобальной проблемой общественного здравоохранения. Особую тревогу вызывает ситуация в странах с низким и средним уровнем дохода, где отсутствует достаточный охват профилактическими мерами, в том числе вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ), играющего ключевую роль в патогенезе заболевания.

Известно более 200 генотипов ВПЧ, из которых 14 обладают высокоонкогенными свойствами, особенно типы 16 и 18, на долю которых приходится до 70% всех случаев рака шейки матки. Современные профилактические стратегии включают внедрение ВПЧ-вакцин, показавших высокую эффективность в предотвращении инфицирования онкогенными типами вируса и развития предраковых изменений эпителия шейки матки. Вакцинация девочек до начала половой жизни признана ВОЗ наиболее эффективной мерой первичной профилактики.

В Республике Казахстан, несмотря на реализацию с 2008 года государственной программы скрининга РШМ эпидемиологические показатели остаются на стабильно высоком уровне. Согласно данным Республиканского онкологического регистра, заболеваемость РШМ составляет 18,9 на 100 тыс. женского населения, а смертность — 5,7 на 100 тыс. женщин. Низкий охват вакцинацией, ограниченность просветительской работы, антивакцинальные настроения и отсутствие дифференцированных скрининговых стратегий для вакцинированных женщин затрудняют эффективную профилактику заболевания.

До настоящего времени в Казахстане не проводилось комплексных исследований, направленных на оценку отдалённых результатов вакцинации против ВПЧ проведенного в рамках пилотного проекта в 2013-2015гг, влияния вакцинации на цитологические показатели, а также уровня информированности населения. Отсутствие научно обоснованных данных затрудняет принятие решений по корректировке скрининговых протоколов. В этих условиях становится особенно актуальным проведение

эпидемиологического и клинического анализа эффективности ВПЧ-вакцинации.

Таким образом, данное исследование отвечает приоритетным задачам здравоохранения Республики Казахстан, направленным на снижение онкологической заболеваемости и смертности, и представляет собой значимый вклад в разработку научно обоснованных подходов к профилактике РШМ на национальном уровне.

Цель исследования:

Изучить эффективность ВПЧ вакцинации в Республике Казахстан

Задачи исследования:

1. Провести анализ данных о заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Казахстане за 2014-2023 гг.
2. Исследовать уровень осведомленности и восприятия вакцинации против ВПЧ среди различных групп населения Казахстана
3. Оценить состояние шейки матки у женщин, получивших вакцинацию против ВПЧ, с помощью цитологического исследования и ПЦР тестирования.
4. Определить ВПЧ статус среди вакцинированных и невакцинированных женщин для оценки эффективности вакцинации против вируса папилломы человека.
5. Разработать и предложить модель скрининга рака шейки матки для вакцинированной и невакцинированной популяции.

Методы исследования:

В работе использованы следующие методы исследования: информационно-аналитический, эпидемиологический, клинический, лабораторно-диагностический, инструментальный и статистический.

Анкетирование, проведенное с использованием опросной формы на двух языках, охватило 889 невакцинированных и 1121 вакцинированных респондентов и позволило собрать сведения о менструальной функции, гинекологическом анамнезе, половой активности, использовании контрацепции, наличии хронических заболеваний и уровне информированности о мерах профилактики рака шейки матки, включая скрининг и вакцинацию против ВПЧ.

Эпидемиологический анализ включал расчет показателей заболеваемости и смертности с применением пуассоновских и лог-линейных моделей.

Клиническое обследование участниц проводилось с применением гинекологического осмотра, бимануального исследования и забора биоматериала.

Лабораторно-диагностические и инструментальные методы включали проведение ВПЧ-тестирования методом ПЦР с использованием

валидированной системы Cobas® 4800 HPV (Roche, Германия), а также цитологического анализа мазков по системе Bethesda (2014) с применением классической методики окрашивания по Папаниколау.

Полученные данные подвергались статистической обработке с целью выявления факторов риска развития предраковых изменений и инвазивного рака шейки матки.

Объект исследования:

Для эпидемиологического исследования использованы данные ЭРОБ, результаты скрининга РШМ в от 2014 по 2023 гг.

Объектом клинического этапа исследования являлись - при изучении распространенности ВПЧ у условно здоровых женщин были 889 женщин проживающих в г. Алматы, объектом исследования у вакцинированной группы являлись 1121 женщины иммунизированные вакциной против ВПЧ в 2013-2015 гг. проживающих в г. Алматы, г. Астана, г. Павлодар, г. Атырау.

Предмет исследования:

Эффективность вакцинации против вируса папилломы человека среди женщин и подростков, проживающих в Республике Казахстан, включая влияние вакцинации на частоту инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, распространенность предраковых состояний шейки матки, уровень информированности населения о скрининге и профилактике, а также разработка оптимизированной модели скрининга для вакцинированных и невакцинированных групп.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Комплексный анализ эпидемиологических данных по РШМ в Казахстане за последние 10 лет доказывает наличие устойчивого роста заболеваемости и смертности, а также подчеркивает значимые региональные различия, требующие целевых профилактических мер.

2. Исследование подтверждает низкий уровень информированности населения о вакцинации против ВПЧ и высокий процент отказов, что свидетельствует о необходимости усиления информационно-просветительских мероприятий, направленных на повышение осведомленности о профилактике РШМ.

3. Вакцинация против ВПЧ демонстрирует доказанную эффективность в снижении частоты инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, что непосредственно привело к уменьшению числа предраковых состояний шейки матки среди вакцинированных женщин.

4. Разработанная модель скрининга, адаптированная к иммунизированной популяции, демонстрирует эффективность с учетом возрастных различий и специфических рисков, предлагая оптимизацию профилактических мероприятий в зависимости от иммунного статуса.

Описание основных результатов исследования:

В результате проведенного исследования установлено, что за период 2014–2023 годов в Республике Казахстан сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки, составляющий в среднем 18,9 и 5,7 на 100 тыс. женского населения соответственно. Проведенный эпидемиологический анализ выявил выраженные региональные различия, напрямую связанные с уровнем охвата скринингом и вакцинацией. Анкетирование, проведенное среди 889 респондентов, показало, что уровень информированности о вирусе папилломы человека и мерах его профилактики значительно выше среди вакцинированных женщин. Так, 88,3% вакцинированных участниц были осведомлены о ВПЧ, тогда как среди невакцинированных — лишь 39,6%. О возможности вакцинации знали 92,1% вакцинированных и только 31,2% невакцинированных, что свидетельствует о статистически значимых различиях ($p < 0,001$).

Исследование распространенности вируса папилломы человека продемонстрировало, что среди вакцинированных женщин ВПЧ-инфекция выявлена в 0,8 % случаев, тогда как среди невакцинированных — в 14,5% случаев ($p < 0,001$). Вакцинация существенно снизила частоту инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, включая 16 и 18, что подтверждает её эффективность в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Анализ цитологических мазков, выполненных по системе Bethesda (2014), показал, что у вакцинированных женщин в 96,2% случаев результаты соответствовали нормальной цитологической картине (NILM), тогда как среди невакцинированных данный показатель составил лишь 78,4%. Предраковые поражения высокой степени (HSIL) регистрировались исключительно в группе невакцинированных женщин.

На основании полученных данных была разработана дифференцированная модель скрининга для вакцинированных и невакцинированных групп населения, учитывающая эпидемиологические и клиничко-анамнестические особенности, возраст начала половой жизни, статус вакцинации, результаты ВПЧ-тестирования и цитологических исследований. Разработанная модель направлена на оптимизацию профилактических программ и рациональное использование ресурсов здравоохранения.

Обоснование научной новизны:

1. Впервые осуществлено углубленное исследование динамики заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за последние десять лет, что позволило выявить ключевые тенденции и региональные особенности эпидемиологической ситуации.

2. Впервые исследован уровень осведомленности и восприятия вакцинации против ВПЧ среди различных групп населения Казахстана, что

позволило выявить основные барьеры и препятствия на пути успешной реализации программы вакцинации.

3. Впервые в Казахстане проведена комплексная оценка эффективности программы вакцинации против вируса папилломы человека, показавшая значительное снижение инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ и уменьшение частоты предраковых состояний среди вакцинированных женщин против ВПЧ через 10 лет.

4. Впервые проведено исследование распространенности вируса папилломы человека среди женщин репродуктивного возраста. Это позволило выявить основные тенденции инфицирования в этой ключевой группе, что имеет важное значение для разработки эффективных стратегий профилактики и повышения охвата вакцинацией у молодых женщин.

Практическое значение полученных результатов

Результаты исследования подтвердили высокую эффективность вакцин против ВПЧ в снижении частоты инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, такими как ВПЧ 16 и 18. Это дает основание для разработки и расширения национальных программ вакцинации, что позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Республике Казахстан.

Данные о распространенности ВПЧ среди различных групп населения помогут в совершенствовании программ скрининга и профилактики. Это позволит более эффективно выявлять группы риска и направлять усилия на их своевременное обследование и вакцинацию.

Сравнительный анализ заболеваемости и смертности от рака шейки матки в х Казахстане предоставляет важную информацию для создания целевых профилактических программ, учитывающих региональные особенности. Это поможет повысить эффективность медицинских вмешательств и снизить уровень заболеваемости в наиболее уязвимых регионах.

Исследование предоставляет доказательную базу для обоснования и поддержки инициатив в области здравоохранения, направленных на борьбу с раком шейки матки.

Результаты исследования подчеркивают важность вакцинации и регулярных скрининговых обследований. Распространение информации о преимуществах и эффективности вакцинации поможет повысить уровень осведомленности населения, что в свою очередь увеличит охват вакцинацией и уменьшит распространенность ВПЧ и связанных с ним заболеваний.

Данные исследования могут быть полезны для международного обмена опытом и сотрудничества в области борьбы с раком шейки матки и профилактики ВПЧ.

Личный вклад докторанта: Автор активно участвовал в разработке концепции исследования, организации сбора и анализа данных связанных с

заболеваемостью и смертностью от рака шейки матки в Казахстане. Автором лично проведена координация клинического этапа исследования и сбор мазков на онкоцитологию и ПЦР на ВПЧ. Кроме того, автор осуществил статистическую обработку данных, сформулировал ключевые выводы и предложил рекомендации по оптимизации программы вакцинации против ВПЧ. Существенной частью работы также стало подготовка научных публикаций и представление результатов исследования на конференциях.

Выводы:

1. За период 2014–2023 годов в Республике Казахстан сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Средний показатель заболеваемости составил 18,9 случая на 100 тыс. женского населения, а смертности — 5,7 на 100 тыс.

2. По результатам анкетирования установлено, что вакцинированные женщины значительно лучше информированы о вирусе папилломы человека и мерах его профилактики. Так, 88,3% вакцинированных женщин слышали о ВПЧ, в то время как среди невакцинированных — лишь 39,6%. О возможности вакцинации знали 92,1% вакцинированных и только 31,2% невакцинированных. Эти различия статистически значимы ($p < 0,001$) и подтверждают, что иммунизированная группа обладает более высоким уровнем осведомлённости.

3. У вакцинированных женщин выявлена высокая доля нормальных цитологических результатов (NILM — 96,2%). Частота выявления LSIL составила 1,8%, HSIL не регистрировались. ПЦР-диагностика показала наличие ВПЧ высокого онкогенного риска у 0,8% вакцинированных женщин против 14,5% у невакцинированных. Типы ВПЧ 16 и 18 выявлены преимущественно у невакцинированных, что показывает высокую эффективность вакцинации против ВПЧ.

4. У невакцинированных женщин частота ВПЧ ВР-инфекции составила 14,5%, у вакцинированных — 0,8%. Частота цитологических нарушений (ASCUS, LSIL, HSIL) у невакцинированных составила 21,6%, у вакцинированных — менее 4%. Эти данные подтверждают снижение как ВПЧ-инфекции, так и предраковых состояний у вакцинированных женщин.

5. Предложена дифференцированная модель скрининга: для вакцинированных женщин — первичное ВПЧ-тестирование и цитология с интервалом 5 лет, начиная с 25 лет; для невакцинированных — ежегодное цитологическое обследование с возможностью дополнительного ПЦР-анализа и кольпоскопии при отклонениях.

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на конференциях:

1) IGCS Annual Global Meeting, Digital (постерный доклад), Сентябрь 10-13, 2020

- 2) ASCO Annual Meeting, Virtual, Май 29-30, 2020
- 3) IGCS Annual Global Meeting, Digital (постерный доклад), Август 30-Сентябрь 2, 2021
- 4) ASCO Annual Meeting, Virtual Июнь 4-8, 2021
- 5) VIII Съезд Онкологов и радиологов Казахстана, Туркестана 14-16 октября, 2021 г. (устный доклад)
- 6) XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27-29 апреля, 2022 . в г. Алматы, Казахстан (устный доклад)
- 7) 23rd European Congress on Gynecological Oncology, Октябрь 27-30, 2022 Берлин, Германия (постерный доклад)
- 8) ASCO Annual Meeting 2022 — 3–7 июня 2022 года, Чикаго (США) (постерный доклад)
- 9) The 24th European Congress on Gynaecological Oncology, Октябрь 28-Ноябрь 1, 2023 Стамбул, Турция (постерный доклад)
- 10) «Внедрение вакцинации против ВПЧ в Республике Казахстан», 20 августа 2024 г., г. Шымкент, Казахстан (устный доклад)
- 11) 2024 IGCS Annual Global Meeting, Октябрь 16-18, Дублин, Ирландия (постерный доклад)
- 12) Расширенное заседание Кафедры онкологии имени С.Н. Нугманова НАО «Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова № 9 от 16.04.2025 года

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 17 печатных работ, из них:

В Scopus:

1. Vaccination Effectiveness against Human Papillomavirus in Kazakhstan статья Asian Pacific Journal of Cancer Prevention , Volume 25, Issue 2, February 2024 DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.2.681 (Scopus - 39%, WoS -Q3- на момент публикации) Raikhan Bolatbekova, Yerlan Kukubassov, Saniya Ossikbayeva, Dilyara Kaidarova

II. Статьи, опубликованные в журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК

1. Роль вакцинации против ВПЧ в элиминации рака шейки матки: Обзор литературы статья ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА – 2022, №2 (64), 79-83
2. Жатыр мойны қатерлі ісігін тудыратын адам папилломавирусының әлемде таралуы: Әдебиеттерге шолу статья ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА – 2022, №3 (65), 42-46
3. Алматы қаласындағы жас әйелдер арасында жатыр мойны обырының қауіп факторлары мен хабардарлығын бағалау. Статья ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА – 2023, №1 (67), 14-18

4. Показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в городе Алматы за 2005-2022 гг. статья ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА - 2023. - № 2(68), 9-14

5. Қазақстан Республикасында АПВ-на қарсы вакцина жасалған қыздардың репродуктивті денсаулығының жай-күйін бағалау статья ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА - 2024. - № 2(72), 4-7

III. Список научных трудов в материалах международных конференций и др.

1. Evaluation changes in indicators of oncological service in cervix uteri cancer in Kazakhstan тезис IGCS Annual Global Meeting, Digital, Сентябрь 10-13, 2020, International Journal of Gynecologic Cancer, 2020;30:A42. doi.org/10.1136/ijgc-2020-IGCS.74 (Scopus - 51%, WoS –Q2)

2. Opportunities and challenges in cervical cancer screening program in Kazakhstan: Results after imPACT review. тезис ASCO Annual Meeting, Virtual, Май 29-30, 2020, Journal of Clinical Oncology Volume 38, Number 15_suppl, doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e18020 (Scopus - 98%, WoS –Q1)

3. Overall survival and time trends in cervical cancer in Almaty, Kazakhstan тезис IGCS Annual Global Meeting, Digital, Август 30-Сентябрь 2, 2021, International Journal of Gynecologic Cancer, 2021;31(Suppl 4):A1-A153, doi.org/10.1136/ijgc-2021-IGCS.156 (Scopus - 51%, WoS –Q2)

4. Cervical cancer screening: Twelve years experience of the Kazakhstan National Screening program. тезис ASCO Annual Meeting, Virtual Июнь 4-8, 2021, Journal of Clinical Oncology 39(15_suppl):e17520-e17520, doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17520 (Scopus - 98%, WoS –Q1)

5. Prevalence of HPV infection among young women in Almaty, Kazakhstan тезис 23rd European Congress on Gynecological Oncology, Октябрь 27-30, 2022 Берлин, Германия

International Journal of Gynecological Cancer 32(Suppl 2):A376.1-A376, DOI:10.1136/ijgc-2022-ESGO.806 (Scopus - 51%, WoS –Q2)

6. Prevalence of HPV and cytological abnormalities in young women in Almaty, Kazakhstan

тезис ASCO Annual Meeting 2022 — 3–7 июня 2022 года, Чикаго (США), Journal of Clinical Oncology, Volume 40, Number 16_suppl Июнь 2022 doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e2250 (Scopus - 98%, WoS –Q1)

7. Informing assessment of risk factors for cervical cancer among young women in Almaty

тезис The 24th European Congress on Gynaecological Oncology, Октябрь 28-Ноябрь 1, 2023 Стамбул, Турция, International Journal of Gynecologic Cancer, 2023; 33(Suppl 3):A61.2-A62

doi.org/ 10.1136/ijgc-2023-ESGO.123 (Scopus - 51%, WoS –Q2) 2

8. Attitudes and perceptions towards HPV vaccination among women in Kazakhstan тезис 2024 IGCS Annual Global Meeting, Октябрь 16-18, Дублин, Ирландия, International Journal of Gynecologic Cancer, 2024;34 (Suppl 3):A1-A391. doi.org/ 10.1136/ijgc-2024-IGCS.315 (Scopus - 51%, WoS –Q2)

IV. Публикации в других научных изданиях

1. Cervical cancer elimination program, статья. Interdisciplinary Approaches to Medicine-2021,2(1), 19-21

V. Руководства и методические рекомендации

1. Ранняя диагностика рака шейки матки Методические рекомендации ISBN 978-601-7548-22-3

2. Коммуникации в программе вакцинации против ВПЧ в Республике Казахстан Методические рекомендации ISBN 978-601-7548-31-5

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа охватывает 106 страниц и включает введение, три основные главы, заключение с ключевыми выводами и практическими рекомендациями, а также список использованных источников. В работе представлено 196 литературный источник, 10 таблиц и 26 рисунка