

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ФАКТОРЫ РИСКА, СКРИНИНГ

В.И. Новик, д-р. мед. наук

Учитывая уникальные возможности цитологического скрининга РШМ в сохранении здоровья и жизни женщины, его относительно низкую стоимость, общество обязано обеспечить базовый уровень организованного скрининга с учетом научно обоснованных положений и финансовых возможностей. Следует рассмотреть вопрос о включении скрининга в систему обязательного медицинского страхования.

Заболееваемость, смертность, выживаемость

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). РШМ составляет 9,8% всех раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин [24]. Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет только 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизованные показатели менее 14 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии (рис. 1).

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от РШМ не только в различных странах мира, но и в различных областях одной и той же страны [14]. Это может быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, сте-

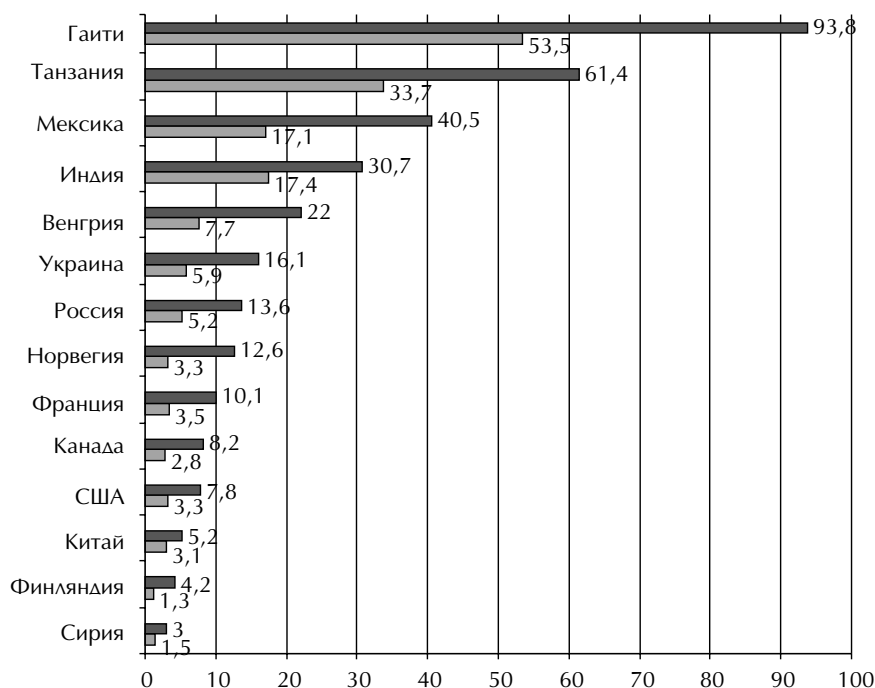


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в мире в 2000 г. (на 100 000 женского населения) [20].

пению развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др.

В России в 1999 г. РШМ по заболеваемости и смертности находился на 6-м месте среди злокачественных новообразований у женщин; его удельный вес составил соответственно 5,4% и 4,8% [5]. В этом году зарегистрирован 12 201 новый случай РШМ (стандартизованный показатель на 100 000 женщин составил 11,1) и от него умерли 6322 женщины [1,5]. Отношение смертности к заболеваемости составило 52% (среднемировой показатель равен 51%) [24]. Представленные данные показывают довольно высокую смертность от РШМ.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% [28]. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51%), наибольшая – в Исландии (84,7%).

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана [2], пятилетние результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазивным раком – 99,1%, микроинвазивным раком – 96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. В 19-м томе издаваемых под эгидой FIGO в Стокгольме сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных раком шейки матки, лечившихся в 1976–1978 гг. Показатели 5-летней выживаемости составили: I стадия – 78,1%; II – 57,0%; III – 31,0%; IV – 7,8%; все стадии – 55,0% (рис. 2).

Эти данные с большой убедительностью показывают первостепенное значение ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом вторичной профилактики инвазивного РШМ.

Факторы риска

Проведенные специальные эпидемиологические исследования позволили предположить следующие факторы риска развития плоскоклеточного РШМ и его предшественников: раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наиболь-

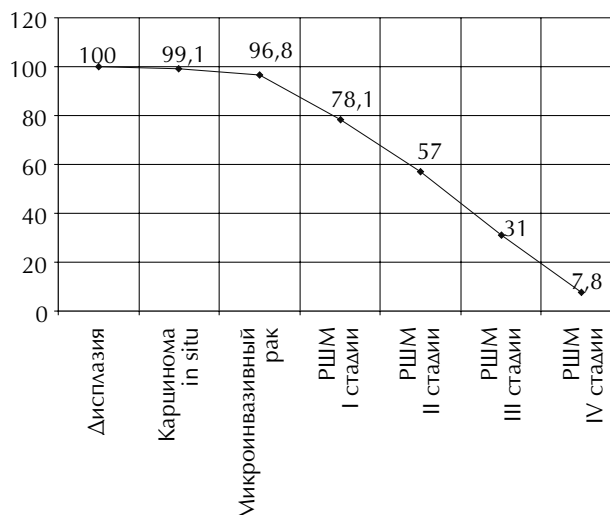


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных дисплазией и раком шейки матки (в %).

шее значение придают папилломавирусной инфекции (HPV), курение табака, иммунодефицит, дефицит в пище витаминов А и С, возможно использование оральных контрацептивов и др.

Особое внимание уделяется раннему началу половой жизни, так как в возрасте 14–18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных и ко-канцерогенных агентов. Значительное повышение сексуальной активности молодежи, особенно подростков, обусловленное, главным образом, социальными мотивами, привело к широкому распространению генитальной папилломавирусной инфекции. По данным В.А. Головановой и соавт. [3], при цитологическом обследовании 425 сексуально активных девушек-подростков 13–17 лет частота выявления HPV составила 30,3%, дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки – 4,5%. Выявлено, что риску инфицирования HPV подвержены девушки-подростки с низким образовательным и экономическим уровнем, имеющие более трех половых партнеров, не соблюдающие правила половой гигиены, курящие более 5 сигарет в день. Факторами риска развития дисплазии эпителия шейки матки оказались число половых партнеров большее или равное 5, несоблюдение половым партнером-мужчиной правил гигиены, интенсивное курение – 10 и более сигарет в день.

Факторы риска, связанные с половым партнером-мужчиной, могут быть обусловлены возможным, но не доказанным канцерогенным действием смегмы на эпителий шейки матки у женщины. В пользу этого свидетельствуют тщательно выполненные эпидемиологические и клинико-статистические исследования, в которых установлено сни-

жение заболеваемости раком шейки матки среди женщин, мужа которых в детстве подвергались циркумцизии [2]. Было также выявлено, что промискуитет мужа имеет примерно такое же значение, как частая смена сексуальных партнеров женщиной. Относительный риск развития РШМ достигает 7,8 в случае, если муж имел более 15 внебрачных связей по сравнению с контролем (моногоамное супружество).

В ряде эпидемиологических исследований выявлена связь между курением и РШМ. Конечно, многие факторы риска могут быть связаны между собой, в частности, курение может быть связано с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, но нельзя исключить влияние интенсивного курения на снижение иммунной защиты и ко-канцерогенную роль никотина, который может способствовать реализации канцерогенного эффекта вирусной инфекции.

Длительное использование оральных и инъекционных гормональных контрацептивов связывалось с развитием РШМ. Однако их влияние может быть опосредованным. Женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны, не пользуются спермицидными агентами и барьерными методами контрацепции и поэтому более подвержены воздействию инфекциям, передающимся половым путем.

Приведенные выше факты позволили предположить, что эпидемиология РШМ связана с этиологической ролью инфекционного агента. В 70-х годах в качестве такого канцерогенного агента подозревали вирус простого герпеса 2 серотипа (HSV-2), однако 20-летний опыт исследования роли этого вируса не позволил прийти к позитивному заключению [2]. Этот вирус, возможно в ассоциации с цитомегаловирусом, бактериями и простейшими, может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. В многочисленных работах, опубликованных в 1980 – 1990 гг., показана связь вируса папилломы человека (HPV) с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% раков шейки матки содержат ДНК HPV [15]. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью HPV в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость HPV-инфекции была в пределах 10–20%, тогда как в странах с низкой частотой – 5–10% [24].

Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2) и семь функциональных генов (E1–E7). Известно более 80 типов вируса папилломы человека; более 20 из них способны поражать сли-

зистые оболочки половых органов. HPV-инфекция передается половым путем. Вирус проникает в клетки слизистой оболочки, его развитие и созревание тесно связано с процессами дифференцировки эпителиальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта. Геном вируса может находиться в пораженной клетке в эписомальной и интегрированной форме. Эписомальные формы преобладают в нормальном и диспластическом эпителии, тогда как при раке вирусная ДНК чаще всего интегрирована в геном клетки. Вирусы имеют специфические гены (E6 и E7), которые играют ключевую роль в трансформации нормальной клетки в злокачественную. Активность этих генов контролируется вирусными и клеточными факторами. Для того, чтобы возникла моноклеточная популяция и селекция клона с неконтролируемой пролиферацией, необходима мутация клетки.

Вирус может оказывать продуктивное и трансформирующее воздействие на слизистую оболочку. Классическим проявлением продуктивного воздействия HPV являются папилломы и кондиломы, множественные папиллярные выросты, основой которых является фиброзная ткань, покрытая многослойным плоским эпителием. Кондиломы бывают остроконечными, плоскими и эндофитными (инвертирующими). Результатом трансформирующего действия HPV могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, внутриэпителиальный рак) и инвазивный рак.

Генитальная инфекция HPV может иметь разнообразные клинические проявления. Выделяют латентную, субклиническую и клинически выраженную формы HPV-инфекции. При латентных, бессимптомных формах инфекции происходит только репликация вируса в клетке. Несмотря на то, что вирус проходит полный инфекционный цикл с возможностью заражения другого человека при половом контакте, морфологические изменения в гистологических и цитологических препаратах практически не отмечаются. В большинстве наблюдений при такой «транзитной» форме инфекции вирус исчезает в течение нескольких месяцев, возможно, вследствие хорошего иммунного ответа [30]. При субклинических формах пораженный HPV эпителий шейки матки обычно кажется неизменным при осмотре невооруженным глазом. При кольпоскопии после обработки шейки матки уксусной кислотой плоские кондиломы видны в виде белоснежных пятен с кератинизацией, неровными краями, мозаикой, микропапиллярными разрастаниями, сателлитами. При клинически выраженных формах HPV-инфекции отчетливо определяются остроконечные кондиломы в области наружных гениталий, ануса, реже

видны папилломатозные разрастания на шейке матки [2].

Морфологическими проявлениями HPV-инфекции является наличие в мазках и срезах из шейки матки койлоцитоза – клеток промежуточного и поверхностного слоев многослойного плоского эпителия с перинуклеарным просветлением цитоплазмы. Эти клетки впервые описал Ауэ еще в 1949 г. В 1960 г. он ввел понятие «клетки с ореолом» для описания клеток с зоной просветления около ядра. В 1956 г. Koss и Durfee дали подробное описание этих клеток, предложили термин «койлоцитоз» и впервые отметили связь между «койлоцитотической атипией», дисплазией и раком шейки матки. Долгое время значение койлоцитоза оставалось неясным. В 1976 г. A. Meisels и M. Fortin из Канады и в 1977 г. Purola и Savia из Финляндии предположили, что койлоцитоз может быть обусловлен инфекцией HPV [21]. В дальнейшем при электронно-микроскопическом исследовании вирусные частицы были выявлены в койлоцитах в цервикальных мазках. Вирусные частицы HPV были выявлены также в ядрах койлоцитов и было установлено, что перинуклеарные просветления цитоплазмы обусловлены некрозом цитоплазмы под действием вируса HPV. A. Meisels и соавт. [22] показали, что койлоцитоз может быть выявлен не только в нормальных клетках, но и в диспластических и ввели термин «атипическая кондилома». По сводным данным электронно-микроскопических исследований, которые они приводят, более чем у 50% больных с дисплазией и цитологически определяемым койлоцитозом в этих клетках могут быть выявлены вирусные частицы. Прослеживание женщин с цитологически определяемыми признаками папилломавирусной инфекции показало, что у 40 % из них морфологические признаки инфекции исчезали в течение 5-летнего срока наблюдения, у 45% – оставались без изменения и у 15% развивались дисплазия или карцинома *in situ* [29].

Молекулярно-биологические методы исследования позволили не только с большой степенью чувствительности установить наличие вируса HPV, но и выделить различные его типы. Приоритетные исследования, выполненные в начале 80-х годов группой доктора zur Hausen, установили, что 16-й и 18-й типы HPV обнаруживаются при раке шейки матки, а 6-й и 11-й – при доброкачественных опухолях и лишь иногда при инвазивном раке. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные, и в зависимости от типа воздействия на слизистую оболочку шейки матки выделены вирусы «высокого риска» (16,18,31,33,35,39,45,50,51,52,56,58,59,64,68,70) и «низкого риска» (3,6,11,13,32,42,43,44,72,73). Вирусы «высокого риска» чаще

выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречается HPV 16-го типа, тогда как HPV 18-го типа чаще ассоциирован с аденокарциномой и низкокодифференцированным раком. Вирусы «низкого риска» выявляются при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке.

Молекулярно-биологические исследования являются прямыми методами выявления HPV-инфекции и имеют значительно более высокую чувствительность, чем косвенный метод – цитологическое исследование. При последнем виден лишь результат взаимодействия с клеткой вируса, находящегося в эписомальной форме. Латентные формы инфекции и вирусные формы, интегрированные с геномом клетки при ее малигнизации, цитологически не определяются, так же, как и нет каких-нибудь цитологических особенностей инфицирования вирусами «высокого» или «низкого риска». Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), при котором теоретическим пределом распознавания является одна геномная копия на 100 000 клеток [25].

Клинические исследования с использованием молекулярно-биологических методов детекции и типирования HPV-вируса позволили установить высокую степень его выявляемости у здоровых женщин. Так, последовательности HPV-вируса были выявлены у 90 (29%) из 309 здоровых женщин Санкт-Петербурга репродуктивного возраста, причем 58% образцов содержали HPV «высокого риска» [1]. Среди 415 женщин, проживающих в Томске и Томской области, HPV 16/18-инфекция была выявлена с помощью метода ПЦР у 18,3% обследованных. В группе больных с раком шейки матки инфицированность составила 27,4%, среди больных тяжелой дисплазией – 25,7%, в группе лиц с фоновыми процессами и здоровых – 12,3% и 38% соответственно. Среди женщин, у которых выявлен вирус HPV 16/18, клинически выраженная форма инфекции отмечена у 5,2%, субклиническая – у 30,3% и латентная форма – у 64,5% обследованных [6].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что HPV-инфекция является весьма важным компонентом, но не необходимым или достаточным причинным фактором для развития РШМ.

Биологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Как известно, в большинстве случаев развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпители-

альные атипические изменения, которые были названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и разделены на 3 степени: CIN I соответствует слабой дисплазии многослойного плоского эпителия, CIN II – умеренной дисплазии и CIN III – выраженной дисплазии и карциноме *in situ*. Проследивание больных с дисплазией без лечения позволило установить, что у ряда больных дисплазия регрессирует, у других персистирует, т.е. остается без изменения, и у некоторых прогрессирует до более выраженной степени или до рака. В исследовании шведских авторов из 555 женщин со слабой дисплазией, прослеженных в среднем 39 мес, прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 16% случаев, тогда как в 62% случаев отмечена регрессия и в 22% – персистенция. В другом исследовании 894 женщины с умеренной дисплазией были прослежены 78 мес. Прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 30% случаев, регрессия – в 54% и персистенция – в 16%. Период времени от выявления слабой или умеренной дисплазии до установления выраженной дисплазии или карциномы *in situ* составил примерно 3,5 – 4,5 года [25].

В исследовании, выполненном в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, 212 больных с дисплазией различной степени прослежены без лечения в течение 2 – 5 лет [2]. У 65 (30,7%) больных отмечена регрессия дисплазии, у 102 (48,1%) – она оставалась стабильной, у 24 (11,3%) – слабая или умеренная дисплазия прогрессировала в тяжелую и у 21 (9,9%) – различные формы дисплазии прогрессировали в преинвазивный (у 18) или микроинвазивный (у 3) рак. Было отмечено, что по мере увеличения степени выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшаются шансы на регрессию.

В большом проспективном исследовании R. Richard и V. Barron [26] сообщили, что среднее время для развития карциномы *in situ* составляет примерно 5, 3 и 1 год для больных со слабой, умеренной или выраженной дисплазией соответственно и предположили, что 66% всех дисплазий будет прогрессировать до карциномы *in situ* в течение 10 лет.

Карцинома *in situ* также не всегда обязательно прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии карциномы *in situ*. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы *in situ* могут быть полностью удалены при выполнении биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы *in situ* остается неизвестным. Едва ли его можно

связать с фенотипической нормализацией атипического клона клеток, скорее всего атипический клон погибает из-за «терминальной дифференциации» [25].

Средняя длительность существования карциномы *in situ* оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы *in situ* в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой *in situ* инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года.

Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительным предраковым состоянием, а больные, у которых она выявляется, относятся к группе «высокого риска» развития РШМ. Эти данные также показывают, что процесс злокачественной трансформации эпителия происходит в течение довольно длительного времени. Об этом свидетельствуют также косвенные данные. Средний возраст больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на 15,6 лет меньше, чем у больных с инвазивным раком [15]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных РШМ I стадии [10]. Это говорит о том, что имеется достаточный период времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию инвазивного РШМ.

Скрининг

РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надежный скрининг-тест – цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала.

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ просты. После классических работ Папаниколау, выполненных в 40-х годах, было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным методом диагностики предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них ин-

вазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект.

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах – в США, в Китае, с начала 60-х годов – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х годов – в Германии, Бразилии и других странах [7].

В нашей стране цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цитологического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.76 г.

С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге РШМ эффективность его достаточно высока.

В канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100 000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980—1984 гг. (снижение на 78 %); смертность снизилась на 72 %. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80% и 75%) [11].

Поразительные цифры приводят китайские авторы [31], которые анализируют материалы цитологических исследований, выполненных у 7 735 057 женщин. Они отмечают, что, по данным Шанхайского текстильного промышленного бюро, частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более

чем в 10 раз (со 195,3 до 14,83 на 100 000 женщин). В результате проведения программы цитологического скрининга РШМ II—III стадии не был выявлен во многих областях в течение последних нескольких лет наблюдения, а в ряде регионов отмечено выраженное снижение его частоты. В 90-х годах частота РШМ в провинции Шанхай составила всего 3,3 на 100 000 женщин [14].

Об эффективности цитологического скрининга говорит сравнение скрининговых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны: Финляндия, Швеция, Исландия, Дания, за исключением Норвегии, — ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизилась, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенно показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29—59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100 %, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80 %, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок, — на 50 % и 34 % соответственно. В Дании приблизительно 40 % населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25 %. В то же время в Норвегии, где только 5 % населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10 % [12].

Выраженное различие в эффективности цитологического скрининга отмечено и в Великобритании. Лишь в одной области Шотландии (Grampian) имелось значительное уменьшение заболеваемости и смертности от РШМ (охват скринингом женского населения здесь составил 95%). Это резко контрастировало с результатами в остальной Англии, где скринингом было охвачено лишь 40% женщин [19]. В некоторых районах Англии зарегистрировано даже повышение частоты РШМ, особенно среди молодых женщин, причем особенно заметно увеличилось количество железистых раков [27].

Среди европейских стран значительное уменьшение частоты РШМ (от 15 до 30% каждые 5 лет) наблюдалось в Женеве, Финляндии, Швеции, Словении и других странах с хорошо организованными скрининговыми программами. В этих странах эффективность цитологического скрининга значительно выше, чем в тех странах, где он проводится спонтанно частными врачами и независимыми лабораториями, например, во Франции [23].

В США, несмотря на отсутствие общегосударственной программы цитологического скрининга,

частота и смертность от РШМ значительно уменьшились в последние несколько десятилетий. Это уменьшение связывают с широким использованием цитологического метода исследования (Пап-теста). Так, в 1992 г. более 90% женщин 18 лет и старше прошли цитологическое исследование и около 2/3 (61%) из них прошли его в течение последних 3 лет [16].

В нашей стране хорошие результаты получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась с 31,61 до 8,13 на 100 000 женщин (на 74,3 %); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет [4].

С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ, о том, что цитологический скрининг себя не оправдывает, что он не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [9].

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга, с разработкой всех организационных вопросов и контроля за ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга.

Факторы эффективности цитологического скрининга

Как видно из приведенных выше данных, решающим фактором эффективности цитологического скрининга является **охват женского населения**. Этот фактор имеет значительно большее значение, чем частота проведения раундов скрининга. В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие – ни разу. Анализ отчетов централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный нами в конце 90-х годов, показал, что ежегодно «пассивный» скрининг производится пример-

но у 500 000 из 1,5 млн. женщин 20–60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3 [8]. Процент охвата скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его, лиц с выявленной патологией, производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование.

Вопрос **о периодичности проведения** скрининга широко обсуждается в литературе в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. Так, в Нидерландах цитологический скрининг проводится с 6-летним интервалом, в Финляндии – с 5-летним интервалом, в Швеции – каждые 4 года, в Дании – каждые 3 года, в Исландии и Китае – каждые 2–3 года. Этот вопрос должен решаться в связи с рациональным размещением имеющихся ограниченных ресурсов в связи с их наиболее эффективным использованием. По расчетам специалистов, эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 и 2 года. Если же заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастет в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2 % (табл. 1).

Популяция женщин, которая уже прошла скрининг, относится к «низкому риску» развития РШМ; вероятность выявления рака у этих женщин в 5 раз меньше, чем у необследованных, а смертность – в 10 раз меньше. Из этих данных следует вывод, что повышение эффективности скрининга в противораковой борьбе может быть достигнуто не за счет увеличения его частоты, а за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Как видно из табл. 2, более широкий охват скринингом женского населения более эффективен, чем повышение его частоты.

При анализе случаев инвазивного РШМ, выявленного у женщин в странах с организованным скринингом, было установлено, что в 70 % этих наблюдений рак возник у женщин, которые вообще не участвовали в скрининге или обследовались

подготовки специалистов с периодической сдачей экзаменов. В нашей стране, к сожалению, отсутствует специальность клиническая онкоцитология, что снижает возможности централизованного руководства цитологической службой и соответствующей подготовки специалистов.

Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является **адекватное обследование и лечение выявленных больных**. Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались тщетными.

В заключение следует сказать, что, учитывая уникальные возможности цитологического скри-

нинга РШМ в сохранении здоровья и жизни женщин, его относительно низкую стоимость, общество обязано обеспечить базовый уровень организованный скрининг с учетом научно обоснованных положений и финансовых возможностей. Следует рассмотреть вопрос о включении скрининга в систему обязательного медицинского страхования. Доказано, что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга ниже, чем на лечение больных с инвазивным раком шейки матки. Базовую систему скрининга могут эффективно дополнить меры индивидуальной профилактики с использованием более частого обследования в группах повышенного риска, с привлечением более дорогих, но значительно более чувствительных молекулярно-биологических методов определения вирусов папилломы человека «высокого риска».

Литература

1. Александрова Ю.Н., Лыцев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкол.* – 2000. – Т. 46, №2. – С. 175-179.
2. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиинца, 1991.
3. Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // *Вопр. онкол.* – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 623-626.
4. Деражне А.Б., Иока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш. Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги // *Всероссийский симпозиум «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения»*. – Л., 1985. – С. 84-85.
5. Злокачественные новообразования в России в 1999 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – М., 2000.
6. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // *Вопр. онкол.* – 2002. – Т.48, №1. – С. 43-46.
7. Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) // *Вопр. онкол.* – 1990. – Т.36, № 12. – С. 1411-1418.
8. Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р. Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // *Материалы всероссийского симпозиума «Новые информационные технологии в онкологической статистике»* / Под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб., 2001. – С.195-197.
9. Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е. Цитологический скрининг рака шейки матки // *Вестн. ОНЦ РАМН*. – 1992. – №4. – С.43-48.
10. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // *Акуш. и гин.* – 2001. – Т. XLX. – Вып. 1. – С. 80-86.
11. Anderson G.H., Benedet J.L., Le Riche J.C. et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988 // *Obstet. Gyn.* – 1992. – Vol. 80, №1. – P. 1-4.
12. Aymon P. Cervical cancer screening: some evidence coming from the north // *Cancer J.* – 1987. – Vol.1. – P.342.
13. Boon M.E., Graaf G.J.C., Kok L.P. et al. Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma: The Dutch experience // *Cancer (Philad.)*. – 1987. – Vol. 59. – P.862-866.
14. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII* / Ed. By D.M.Parkin, S.L.Wheelan, J.Ferlay et al. / IARC Sci Publ. No. 143. – Lyon, 1997.
15. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* / Ed. by V.T. DeVita, S. Hellvan, S.A. Rosenberg 5th Edition, 1997.
16. Cervical cancer screening on a national level // *Cancer prevention and early detection facts and figures*. – 2002. – ACS. – P.25.
17. Chamberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer // *Screening for the cancer of the uterine cervix* // IARC Sci.Publ. No. 76. – Lyon, 1986. – P.161-168.
18. Cobb C.J. Suggested approaches to reporting benign cervical smears that lack endocervical columnar cells // *Acta Cytol.* – 1986. – Vol. 30. – P.317-318.

19. Coleman D.V. *The dynamics of the cervical screening programme // «Screening of cervical cancer for whom, why and how?» Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonogo. – Paris: EUROGIN Sci. Publ., 1994. – P.21-25.*
20. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 / IARC Cancer Base No.5. – Lyon: IARCPress, 2001. (<http://www-dep.iarc.fr/globocan.htm>).*
21. Koss L.G. *Cytologic and Histologic Manifestation of Human Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix // Cancer Detect Prevent. – 1990. – Vol. 14, 4. – P. 461-464.*
22. Meisels A., Roy M., Fortier M. et al. *Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma // Acta Cytol. – 1981. – Vol. 35. – P. 7-16.*
23. Monsonogo J. *Spontaneous screening of cervical cancer: facts and arguments // «Screening of cervical cancer for whom, why and how?» Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonogo. – Paris: EUROGIN Sci. Publ, 1994. – P.32-45.*
24. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. *Global Cancer Statistics // Ca Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49, No. 1. – P. 33-64.*
25. Ponten J., Adami H.O., Bergstrom R. et al. *Strategies for global control of cervical cancer // Int.J.Cancer.– 1995.– 60.– 1.– P. 1-26.*
26. Richart R.M., Barron B.A. *A follow-up study of patients with cervical dysplasia // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1969. – Vol. 105. – P. 386-393.*
27. Stockton D., Cooper P., Lonsdale R.N. *Changing incidence of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix in East Anglia // J. Med. Screen. – 1997. – Vol.4, 1. – P. 40-43.*
28. *Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare-2 Study / Ed. F.Berrino, R.Capocaccia, J.Estive et al. // IARC Sci Publ. No. 151. – Lyon, 1999.*
29. Syrjanen K., Hakama M., Saarikoski S. et al. *Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical papillomavirus infection in a non-selected Finnish female population // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1989. – Vol. 68. – P. 613-617.*
30. Syrjanen K., Syrjanen S. *Papillomavirus Infections in Human Pathology. – NY: J.Wiley a. Sons – 2000. – 615 P.*
31. Yang Dawang, Yao Jufang, Xing Shoufu, Lin Yixian. *Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: A report of 7735057 reported cases // Acta Cytol. – 1985. – Vol.29. – P. 341-344.*