

А.Ф. УРМАНЧЕЕВА, В.М. МЕРАБИШВИЛИ,
С.А. СЕЛЬКОВ, В.И. НОВИК, Г.Ф. КУТУШЕВА,
Н.Р. САФРОННИКОВА, А.Э. ВОРОНЦОВА,
А.С. ЛИСЯНСКАЯ, Г.Н. ВЕДЕНЕЕВА,
В.А. ГОЛОВАНОВА, Ф.Р. КУТУЕВА,
Д.Р. ЗЕЛЬДОВИЧ, Г.М. МАНИХАС,
Э.К. АЙЛАМАЗЯН

Медицинская академия последипломного образования,
НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта,
Педиатрическая медицинская академия,
Городской онкологический диспансер,
г. Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Материалом для исследования
явились данные
популяционного и госпитальных
раковых регистров,
цитологических и
иммунологических
лабораторий г. Санкт-
Петербурга. Ежегодно в г. Санкт-
Петербурге регистрируется
более 350 новых случаев
инвазивного рака шейки матки.
С 1970 по 1991 гг. отмечалось
постепенное снижение
заболеваемости с 14,7 до 8,1 на
100 000 женского населения,
однако впоследствии —
неуклонный рост
стандартизованных показателей
до 9,9 в 1999 г. Тревожным
фактом является увеличение
числа так называемых
«запущенных форм» рака шейки
матки (III, IV стадий), особенно
среди молодых женщин. В
статье обсуждаются вопросы
профилактики и ранней
диагностики рака шейки матки,
приводятся результаты
цитологических и
вирусологических
обследований различных
контингентов женщин г. Санкт-
Петербурга.



ЖУРНАЛЪ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Рак шейки матки остается
одной из наиболее распространен-
ных злокачественных опухолей
женских гениталий. Ежегодно в
мире выявляется более 400 000
новых случаев инвазивного рака
шейки матки, при этом 75% из
них приходится на развивающие-
ся страны. По данным МАИР
(Международное агентство по
изучению рака), наиболее высокие
стандартизованные показатели
заболеваемости* РШМ в 1990-е
годы в мире зафиксированы в Зим-
бабве — 67,2 на 100 000 населения
(‰), среди европейских стран в
восточной части Германии —
21,2‰, тогда как наиболее низ-
кие — в Финляндии — 3,6‰ [3].
В настоящее время в этиологии
рака шейки матки значительная
роль отводится папилломавирус-
ной инфекции (HPV 16, 18, 31, 33,
35 и др. серотипов), передаваемой
половым путем. Только в стра-
нах с проводимыми скрининговы-
ми программами отмечается зна-
чительное снижение показателей
заболеваемости раком шейки мат-
ки. Вместе с тем в последние годы
в экономически развитых странах
отмечен рост частоты возникно-
вения рака шейки матки среди
женщин молодого возраста. Бо-
лее 40% больных инвазивным ра-
ком шейки матки умирают от
прогрессирования заболевания в
течение первых 5-ти лет с момен-
та установления диагноза [4].
Вновь актуальными становятся
вопросы профилактики и ранней
диагностики рака шейки матки.

Цель

Целью работы явилось изуче-
ние вопросов эпидемиологии и ди-
агностики рака шейки матки в
одном из мегаполисов России г.
Санкт-Петербурге (5 млн населе-
ния) за период с 1980 по 1999 гг.

Материалы исследования

Материалом для исследования
послужили данные популяционно-
го и госпитальных раковых регис-
тров, цитологических и иммуноло-
гических лабораторий г. Санкт-
Петербурга. Приводимые сведения
раковых регистров касаются
только инвазивных форм опухоли,
так как в статистических про-
граммах современных популяцион-
ных раковых регистров как в на-
шей стране, так и за рубежом пре-
инвазивный рак не внесен в графы
отчетных форм.

Результаты

На протяжении многих лет в
г. Санкт-Петербурге регистриру-
ются самые высокие в России
уровни онкологической заболевае-
мости и смертности от злокаче-
ственных опухолей, что связано с
комплексом экологических и соци-
ально-экономических факторов,
постарением населения города и
рядом других причин. В 1999 году
общие показатели онкологической
заболеваемости в Санкт-Петер-
бурге составили 400,1 на 100 000
населения, а в России 300,8. Вме-
сте с тем, уровень заболеваемости
женского населения раком шейки

Таблица 1

Распределение больных раком шейки матки по стадиям в Санкт-Петербурге с 1986 по 1998 год (%)

Годы / стадия	I-II	III	IV
1986	75,3	17,4	7,3
1990	69,3	22,0	8,7
1995	61,0	24,7	8,4
1997	47,8	31,0	14,3
1998	52,0	34,0	11,9

(у некоторых больных стадия заболевания не была установлена)

Таблица 2

Частота инфицированности папилломавирусами онкогенных типов (HPV-16, 18, 31, 33 и т.д.) среди 729 женщин в возрасте от 18 до 65 лет в г. Санкт-Петербурге

Метод диагностики	Число женщин	HPV-	HPV+
ПЦР (полимеразная цепная реакция)	259 (100%)	184 (71,1%)	75 (28,9%)
НС-2 (молекулярная гибридизация-2)	470 (100%)	347 (73,8%)	123 (26,2%)
Всего	729 (100%)	531 (72,8%)	198 (27,2%)

матки в Санкт-Петербурге в 1999 году был несколько ниже, чем в Российской Федерации в целом; он составил 9,8‰ (в России – 11,3‰). В структуре онкологической заболеваемости женского населения Санкт-Петербурга в 1999 году рак шейки матки составил 3,6%, а в структуре смертности – 3,2%. Среди злокачественных новообразований женских гениталий рак шейки матки занимает третье место после рака эндометрия и рака яичников, тогда как в России пока остается на втором, уступая только раку эндометрия. Стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки в Санкт-Петербурге в 1998 равнялся 4,7, в России – 4,8‰. В структуре онкогинекологической смертности Санкт-Петербурга и России рак шейки матки находится на третьем месте после рака яичников и рака эндометрия [1, 2].

Ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируются более 350 новых случаев рака шейки матки. Средний возраст больных раком шейки матки в 1990-е годы в г.

Санкт-Петербурге составил 54,4 года. Каждая вторая-третья больная была моложе 50 лет, каждая пятая – моложе 40 лет, а больные старческого возраста (старше 75 лет) составили 13,7%. С

1980 по 1996 гг. отмечалось постепенное снижение стандартизованных показателей заболеваемости с 13,2‰ до 8,2‰ (рис. 1). Однако к 1999 году зафиксирован их подъем до 9,9‰ за счет

Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком шейки матки в Санкт-Петербурге с 1980 по 1999 годы (количество случаев на 100000 женского населения, ‰)

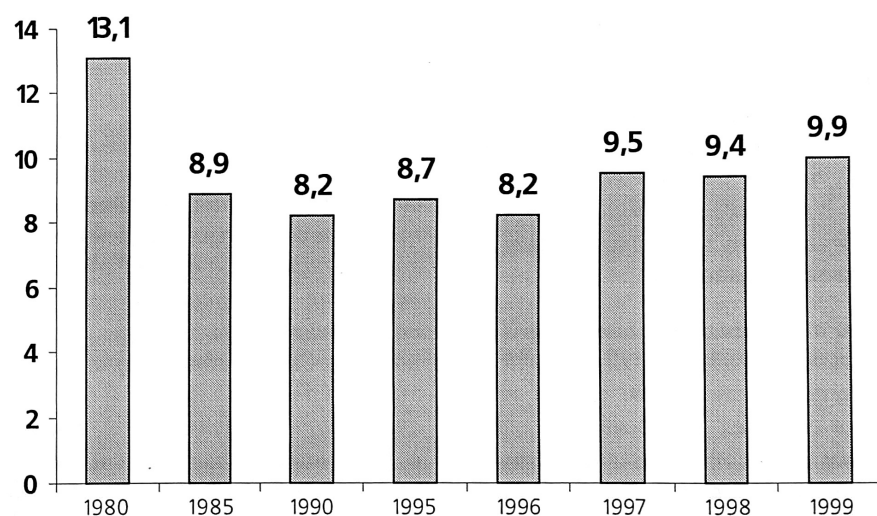


Таблица 3

Результаты углубленной диагностики среди инфицированных папилломавирусами онкогенных типов, выявленных методом HC-2 (n=123)

Заболевание шейки матки	Количество обследованных	%
Не выявлено	27	21,9
Доброкачественные (фоновые)	76	61,8
CIN2,3,	20	16,3
в том числе Ca in situ	6	4,9
Всего	123	100

Таблица 4

Частота сопутствующих генитальных инфекций у инфицированных папилломавирусами онкогенных типов

Вид инфекции	%
Смешанная инфекция	31,3
Моноинфекция	18,8
в том числе:	
генитальный герпес	34,8
хламидиоз	31,3
гарднереллез	43,8
микоплазмоз	12,5
уреаплазмоз	6,3

увеличения заболеваемости женщин репродуктивного возраста: с 1980 по 1998 год в возрастной группе до 30 лет заболеваемость возросла с 0,6‰ до 2,9‰, с 30 до 39 лет с 9,3‰ до 11,6‰, а в возрастном интервале с 40 до 49 лет с 14,0‰ до 20,5‰. При этом в возрастных группах с 50 до 59 лет и с 60 до 69 лет отмечается значительное снижение заболеваемости. Среди женщин старше 70 лет уровень заболеваемости раком шейки матки на протяжении последних 20 лет оставался высоким.

Располагая данными МАИР за период с 1988 по 1992 годы по заболеваемости раком шейки матки в странах мира, мы представляем их в сопоставлении с показателями Санкт-Петербурга в 1999 году (рис. 2).

Ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируются более 200 случаев смерти от рака шейки матки. На протяжении последних двух десятилетий, несмотря на рост заболеваемости в последние годы, отмечено некоторое снижение показателей смертности от рака шейки матки с 5,6‰ до 4,7‰.

Снижение показателей смертности от рака шейки матки, несомненно, зависит от определенных успехов в лечении рака этой локализации, но, с другой стороны, нельзя не учитывать значительное изменение структуры смертности в Санкт-Петербурге в последнее десятилетие. В общей структуре смертности населения с 1993 года произошло снижение удельного веса смертности от злокачественных новообразований

за счет роста «устраняемых» причин смерти (отравлений алкоголем, убийств и других) и резкое повышение уровня смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанное с социально-экономическими изменениями в нашей стране.

О неблагоприятном состоянии проблемы рака шейки матки в Санкт-Петербурге в конце 1990-х годов свидетельствует резко возросшее число больных раком шейки матки с распространенным опухолевым процессом (III и IV ст.). При сопоставлении данных 1986 и 1999 гг. отмечено снижение доли больных I-II стадии с 75,6% до 50,1%, увеличение числа больных III стадии с 17,4% до 34,7%, а IV стадии – с 7,3% до 13,8%. (табл. 1). Учитывая степень распространения опухолевого процесса к моменту установ-

Таблица 5

Причины обращения сексуально активных подростков к гинекологу (n=425)		
Причины обращения	Количество обратившихся	%
Беременность	149	35,1
Патологические бели и дизурические расстройства	111	26,1
Нарушения менструального цикла	47	11,1
Генитальные бородавки	26	6,1
Боли внизу живота	32	7,5
Профилактические осмотры	38	8,9
Другие причины	22	5,2
Всего	425	10

ления диагноза, а также отказ от лечения некоторых больных, чаще всего старческого возраста, специальное лечение проводится менее 90% заболевших раком шейки матки. Большинство больных раком шейки матки, подвергавшихся лечению, получали только лучевую терапию (69,0%) или лучевую терапию в комбинации с хирургическим вмешательством (15,5%). Операция как самостоятельный метод лечения была выполнена только 15,5% больным.

При ретроспективном анализе установлено, что только у 12%

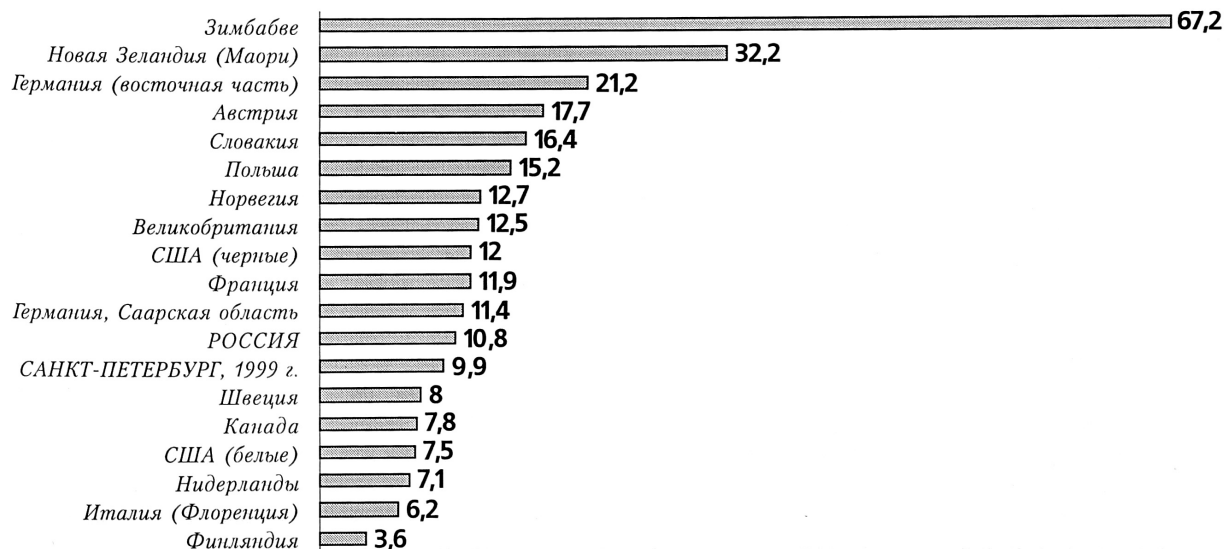
больных рак шейки матки был выявлен на профилактических осмотрах.

Рост заболеваемости инвазивным раком шейки матки, особенно среди молодых женщин г. Санкт-Петербурга, и выявление почти у половины больных «запущенных» форм заболевания явилось, по нашему мнению, следствием уменьшения объемов массовых профилактических гинекологических осмотров женского населения с проведением цитологического скрининга. Это приводит к низкому уровню выявления, а следовательно, и

лечения преинвазивных форм рака шейки матки (CIN – cervical intraepithelial neoplasia), когда можно вылечить практически 100% больных.

В настоящее время в популяционном раковом регистре Санкт-Петербурга формируется база данных на все случаи преинвазивного рака шейки матки. Так, в 1997 году было зарегистрировано только 137 случаев преинвазивного и 367 инвазивного рака шейки матки (соотношение 1:2,7), в 1998 г. 120 преинвазивного и 383 инвазивного (1:3,2). В странах с хорошо

Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в мире в 1990-е годы (число случаев на 100000 женского населения), ‰



Возраст сексуального дебюта сексуально активных девочек-подростков и число сексуальных партнеров (n=425 обследованных)

Возраст сексуального дебюта	Количество обследованных	%
12-13	20	4,7
14	75	17,6
15	162	38,1
16	130	30,5
17	38	8,9
Количество сексуальных партнеров		
1	123	28,9
2-3	160	37,6
4-5	70	16,4
6 и более	72	16,9

налаженными скрининговыми программами данное соотношение носит обратный характер: 2:1 или 4:1. Средний возраст больных преинвазивным раком шейки матки был 42,1 год, что на 12 лет моложе среднего возраста всех больных инвазивным раком и на 6 лет – больных раком шейки матки I стадии. Это еще раз подтверждает тот факт, что время прогрессии рака шейки матки от преинвазивных форм (CIN3) до инвазивных превышает 5 лет.

Цель онкологического скрининга – выявление при массовом обследовании населения опухоли на доклиническом этапе заболевания в стадии предрака или начального рака. Ввиду низкой эффективности скрининговых программ для многих опухолей в настоящее время экспертами ВОЗ регламентированы скрининги только для нескольких злокачественных опухолей: рака молочной железы, легкого, толстой кишки, предстательной железы и рака шейки матки. Цитологический скрининг рака шейки матки остается «золотым стандартом» в онкологии. Профилактика и ранняя диагностика рака шейки матки включает 2 этапа: 1) массовое цитологическое обследование женщин на про-

филактических осмотрах, 2) углубленная диагностика при выявлении патологии (кольпоскопия, биопсия). Успех цитологического скрининга рака шейки матки зависит от его организации.

В г. Санкт-Петербурге в 1977 году были созданы 6 межрайонных цитологических лабораторий, которые могут обеспечить сегодня менее половины необходимого объема цитологического обследования женского населения Санкт-Петербурга. До настоящего времени не решен вопрос о возрастном составе населения, подлежащего цитологическому скринингу, и периодичности его проведения. В различных странах интервалы между скринингами колеблются от одного года до пяти лет. По нашему мнению, интервал между цитологическими скринингами не должен превышать два-три года, и обследование должны проходить все женщины с возраста начала половой жизни, оптимально с 20 до 65 лет.

Эффективность цитологического скрининга во многом зависит от его чувствительности и колеблется от 66% до 83%. Причиной ложноотрицательных ответов остается не столько ошибочная интерпретация цитологических

данных, сколько плохой забор материала для цитологического исследования. Не менее важным является проведение 2-го этапа обследования, а именно прицельной биопсии в случае обнаружения патологии при цитологическом исследовании. По данным одной из цитологических лабораторий города, только 70% женщин, у которых при цитологическом исследовании был заподозрен рак шейки матки, выполнялась биопсия с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала.

С середины 1990-х годов в Санкт-Петербурге многие крупные диагностические лаборатории с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и молекулярной гибридизации 2-го поколения (НС-2) идентифицируют папилломавирусы онкогенных серотипов, при выявлении которых рекомендуется углубленное кольпоскопическое и морфологическое (цитологическое и гистологическое) исследование. Эти методы молекулярной генетики следует как можно шире внедрять в клиническую практику для профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. Основанием для такого заключения могут служить полученные нами ранее данные попу-

Таблица 7

Спектр генитальной инфекции у сексуально активных подростков (n= 425)

Нозологическая форма	Количество обследованных
Сифилис	5
Гонорея	13
Трихомоноз	17
Хламидиоз	12
Микоплазмоз	11
Уреаплазмоз	8
Гарднереллез	14
Кондиломы	19

Таблица 8

Частота генитальной вирусной инфекции и CIN 1,2 среди сексуально активных подростков в зависимости от числа сексуальных партнеров (n= 425)

Число сексуальных партнеров	Число обследованных	Частота генитальной вирусной инфекции	Частота CIN1,2
1-3	283 (100%)	54 (19,1%)	6 (2,2%)
Более 3	142 (100%)	60 (42,3%)	13 (9,2%)
Всего	425 (100%)	129 (30,3%)	19 (4,5%)

ляционного исследования в г. Санкт-Петербурге, в ходе которого наблюдались 729 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, обратившихся в женские консультации по различным причинам [3]. У 198 женщин (27,2%) была выявлена инфицированность папилломавирусами онкогенных серотипов (табл. 2). Наиболее высокая инфицированность этими папилломавирусами (36,5%) отмечалась среди женщин с различными патологическими изменениями шейки матки. При углубленном обследовании 123 женщин с папилломавирусной инфекцией только у 21,9% не было выявлено патологии шейки матки, у 61,8% обнаружены доброкачественные фоновые заболевания, а у 16,3% были диагностированы внутриэпителиальные неоплазии 2-й и 3-й степени выраженности (CIN2, CIN3). У 4,9% женщин был выявлен преинвазивный рак (Ca in situ), что значительно выше,

чем в целом по женской популяции (табл. 3).

Необходимо отметить, что среди женщин, инфицированных папилломавирусами онкогенных серотипов, определялась высокая частота других инфекционных факторов. По нашим данным, в этой группе женщин у 34,8% была выявлена герпетическая инфекция, у 31,5% – хламидиоз, у 43,8% – гарднереллез, у 12,5% – микоплазмоз, у 6,3% – уреаплазмоз. Смешанная инфекция превалировала над моноинфекцией (31,3% и 18,8% соответственно) (табл. 4). Высокий уровень инфицированности папилломавирусами онкогенных серотипов зафиксирован в возрастной группе женщин от 20 до 30 лет.

В настоящее время установлено, что риск заболеть раком шейки матки наиболее высок у женщин promискуитетной группы (раннее начало половой жизни,

частая смена сексуальных партнеров, наличие инфекций, передающихся половым путем). Нами были обследованы 425 сексуально активных девочек-подростков, обратившихся в медицинские подростковые центры г. Санкт-Петербурга. Причиной обращения девочек-подростков к гинекологу преимущественно была нежелательная беременность или различные инфекции (табл. 5). Возраст сексуального дебюта, число сексуальных партнеров и частота гинекологических инфекций представлены в табл. 6. Обращает на себя внимание высокая частота различных генитальных инфекций в этой группе обследуемых (табл. 7). При цитологическом исследовании шейки матки у 129 из 425 сексуально активных девочек-подростков (30,3%) были выявлены койлоциты – особый вид клеток, указывающих на наличие вирусной инфекции, при этом у 19 из 425

диагностированы CIN1,2 (4,5%). Следовательно, из 129 случаев генитальной вирусной инфекции, выявленной у сексуально активных подростков, уже в 14,8% была обнаружена дисплазия легкой или умеренной степени выраженности. Среди девочек-подростков, у которых количество сексуальных партнеров было менее трех, частота вирусной инфекции составила 19,1%, у 2,2% выявлена CIN 1,2; при количестве сексуальных партнеров более трех вирусная инфекция была у 42,3% и у 9,2% – CIN 1,2 (табл. 8).

Таким образом, анализ негативной динамики заболеваемости раком шейки матки в последние годы в г. Санкт-Петербурге (увеличение заболеваемости, особенно в молодом возрасте, и поздняя диагностика) указывает на необходимость возобновления массовых цитологических программ, а также, возможно, и вирусологических, – для выявления папилломавирусов канцерогенных серотипов. Однако в Санкт-Петербурге, как и в стране в целом, отсутствует центр, который мог бы координировать и контролировать скрининг рака шейки матки. Для повышения эффективности скрининга рака шейки матки представляется необходимым создание общероссийской программы, регламентирующей его организацию и проведение с учетом всех факторов, которые будут способствовать успешной профилактике и ранней диагностике опухолей шейки матки.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М., 2000. – 284 с.
2. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге в 1996 году / Под ред. Мерабишвили В.М. – СПб., – 1999. – 219 с.
3. Сельков С.А, Веденеева Г.Н., Урманчеева А.Ф., Лисянская А.С.,

Неровня Р.С., Рiskeвич С.И., Донченко Л.М., Бабкин П.О. Современные подходы к ранней диагностике рака шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000, вып. 1, том XLI, – С. 15-18.

3. Cancer Incidence in Five Continents // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1997. – Vol.7. – № 143.

4. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1999. – № 151.

* Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности – число случаев на 100 000 женского населения с учетом возрастного состава; за стандарт принят Мировой стандарт распределения населения, рекомендуемый МАИР (‰).

** Относительная выживаемость онкологических больных – показатель, выраженный через отношение наблюдаемой выживаемости к ожидаемой для общей популяции той же возрастно-половой структуры (%).