

**Г.И. Вергейчик**

## **ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики  
и лучевой терапии

Учреждение Образования «Гомельский государственный медицинский университет»

В мире ежегодно регистрируется около 500 000 новых случаев рака шейки матки, являясь в большинстве случаев предотвращаемым, он является причиной смерти четверти миллиона женщин в год [12]. В странах Восточной Европы заболеваемость раком шейки матки достигает 30-35 случаев на 100 000 населения (в Румынии и Сербии), в то время как в странах Евросоюза заболеваемость составляет 7-8 случаев на 100 000 населения [12]. В Республике Беларусь заболеваемость раком шейки матки составила 14,7 случаев на 100 000 в 1990 году, к 2005 году заболеваемость возросла до 17,4 на 100 000 населения. Изменилась возрастная структура заболевших раком шейки матки, увеличилась заболеваемость у женщин репродуктивного возраста, а заболеваемость пациенток после 59 лет существенно снизилась, что отражено в табл.1 [6].

Таблица 1

**Повозрастная заболеваемость раком шейки матки в Республике Беларусь (на  
100 000 населения)**

Возраст	20- 24	25- 29	30- 34	35- 39	40- 44	45- 49	50- 54	55- 59	60- 64	65- 69	70- 74	Общая
1990	0,5	4,7	11	14,3	18,9	25	26,2	22,8	<b>32,8</b>	<b>44,3</b>	<b>42,4</b>	14,7
2005	<b>1,3</b>	<b>7,9</b>	<b>13,3</b>	<b>21,4</b>	<b>27,7</b>	<b>30</b>	<b>36,4</b>	<b>36,6</b>	23	29,4	23,5	17,4

Следует полагать, что изменение возрастной структуры заболевших раком шейки матки связано с широким распространением генитальной папилломавирусной инфекции (HPV-инфекция), что обусловлено изменением стереотипов сексуального поведения женщин.

Вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (HPV-HR) признаны основным этиологическим фактором в развитии рака шейки матки. Папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передающимся контактным путём, при контакте кожа к коже; половой акт не является обязательным для передачи инфекции. По данным информационной службы Национального Американского Института Здоровья в США 20 000 000 мужчин и женщин репродуктивного возраста инфицированы генитальной

папилломавирусной инфекцией, ежегодно у 6 000000 человек впервые выявляют HPV-HR. На сегодняшний день нет информации о количестве инфицированных папилломавирусами женщин на территории Республики Беларусь.

Пик HPV-инфекции приходится на возраст 18–25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которого приходится на 45 лет. Обычно HPV-инфекция носит временный характер и при первичной инфекции самоизлечение может наступить через 6–8 месяцев [22]. Персистентная инфекция с длительной, активной экспрессией вирусных онкобелков, является необходимым условием возникновения рака шейки матки. Однако только у 1% инфицированных HPV-HR женщин развивается рак шейки матки. Поскольку HPV-инфекция широко распространена среди здоровых женщин, очевидно, что дополнительные эпидемиологические, иммунологические и генетические факторы влияют на прогрессию рака шейки матки. Широко известные факторы риска для развития HPV-инфекции включают ранний возраст начала сексуальных отношений, количество сексуальных партнёров, промискуитет сексуальных партнёров женщин, курение, длительная иммуносупрессия [14].

Естественная история рака шейки матки демонстрирует процесс трансформации от длительной персистенции папилломавирусов, через эпителиальные дисплазии I-III степени тяжести до инвазивного рака шейки матки. Обычно процесс занимает около 10 лет. Рак шейки матки – это заболевание, для которого, во-первых, известна предраковая патология и, во-вторых, переход дисплазии в инвазивный рак занимает достаточно длительный период времени, что позволяет диагностировать и пролечить заболевание и делает рак шейки матки теоретически абсолютно предотвращаемой злокачественной опухолью. Основной путь, который может снизить заболеваемость раком шейки матки, это качественные диагностические программы. Скрининг может быть эффективен при условии охвата не менее 80% женщин, подлежащих исследованию, а также при обеспечении дальнейшего своевременного лечения женщин с предраковой патологией шейки матки. В течение последних 40 лет цитологическое исследование цервикальных мазков является «золотым» стандартом скрининга рака шейки матки.

С 70-х годов прошлого века в Республике Беларусь используется 2-х этапная система профилактических осмотров, включающая в первый этап цитологическое исследование. Для плодотворной деятельности кабинетов профилактики и ранней диагностики опухолей органов женской репродуктивной системы в НИИ ОМР им. Н.Н.Александрова разработано положение о кабинете профилактики и ранней диагностики опухолей репродуктивной системы женщины и положение о враче данного

кабинета, а также организована система 3-х этапного скрининга предраковых заболеваний [2]. Проанализировав проведенную работу, способствующую организации методологии скрининга рака шейки матки в стране и существующие нерешённые проблемы необходимо отметить, что система многоэтапного оппортунистического скрининга не позволяет снизить заболеваемость раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь.

Ежегодно в Республике Беларусь сотрудниками централизованных цитологических лабораторий выявляется 1800-2200 случаев дисплазии эпителия шейки матки [4, 5], соотношение тяжёлых дисплазий к инвазивному раку составляет 2:1, в то время как в США это соотношение 20:1 (на один случай инвазивного рака выявляется 20 тяжёлых дисплазий). Эффективным считается цитологический скрининг рака шейки матки в том случае, когда частота умеренной и выраженной дисплазии составляет 1-1,2% по отношению ко всем обследованным [1]. В Республике Беларусь частота выявленной умеренной и тяжёлой дисплазии не превышает 0,05-0,07% [4, 5], что указывает на очень низкую эффективность существующей системы профилактических осмотров в ранней диагностике рака шейки матки. В табл.2 отражено количество случаев преинвазивного рака шейки матки, выявленное в Республике Беларусь в 2004 и 2005 гг. [6].

Таблица 2

**Количество случаев преинвазивного рака шейки матки (ca in situ), выявленное в Республике Беларусь в 2004, 2005 г.**

Регион	2004	2005
Брестская область	107	79
Витебская область	154	145
Гомельская область	63	114
Гродненская область	38	25
Минская область	68	74
Могилёвская область	23	18
г. Минск	154	163
Республика Беларусь	607	618

В 2005 году в Республике Беларусь было диагностировано 907 случаев инвазивного рака и всего 618 случаев преинвазивного рака шейки матки [6]. Соотношение преинвазивного и инвазивного рака шейки матки составило 0,68. То есть на 1 случай инвазивного рака выявлено только 0,68 случая Ca in situ шейки матки. При таких показателях диагностики никак нельзя ожидать снижения заболеваемости раком шейки матки в ближайшие годы.

В системе множественных этапов скрининговой программы теряется от 25% до 55% пациенток [8], цитологические заключения которых ложно-негативны на 1 этапе

скрининговой программы, и женщины годами не направляются на последующие этапы углубленного исследования. Эти пациентки составляют основной резерв для развития цервикального рака.

В рамках международной программы по адаптации скрининга рака шейки матки в странах с низким уровнем ресурсов, к которым относятся страны Южной Америки, Африки, Азии, Восточной и Юго-Восточной Европы, проведены десятки исследований, которые доказали, что ни оппортунистический, ни организованный цитологический скрининг не позволяют в странах с низким уровнем ресурсов снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки до уровня развитых стран [19]. Существующие проблемы связаны с разрешающими возможностями цитологического метода, некачественным забором материала для исследования, квалификацией врача-цитолога, обеспечением лаборатории необходимым оборудованием и реактивами, недостаточным охватом подлежащего скринингу населения, системой множественных этапов скрининговой программы и стереотипами сексуального поведения женщин [8, 9, 19, 23].

Факторы, ограничивающие чувствительность цитологического исследования включают: маленький размер поражения, нецениваемое расположение патологического очага, особенно при локализации участка вне зоны трансформации, материал из которого не попадает в исследуемый образец, присутствие в образце слизи, воспалительного экссудата и крови, что затрудняет визуализацию клеточного материала и адекватную трактовку цитограмм. Морфологический маркер HPV-инфекции – койлоцитоз – может быть определён только в 30-50% случаев посредством цитологического метода исследования. В мета-анализе точности цитологического исследования было определено, что чувствительность и специфичность метода составляет 11-99% и 14-97% соответственно. При дисплазии 3 степени уровень ложно-негативных результатов достигает 55%, и ещё выше для дисплазии 1-2 степени [11].

Одним из возможных путей улучшения скрининга признан визуальный скрининг, который основан на оценке эпителиально-сосудистых тестов при обработке эпителия влажной порции шейки матки 3% уксусной кислотой. Расширенная кольпоскопия имеет чувствительность 67-96% для определения от минимальных изменений до рака эпителия шейки матки [17]. В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих повышение качества скрининговых программ за счёт сочетания цитологического исследования с другими тестами, визуализацией посредством уксусной кислоты или раствора Люголя, HPV-типированием [8].

Для преодоления недостатков традиционной диагностики актуальным становится поиск различных маркеров, которые могли бы дифференцировать поражения, имеющие

риск прогрессии в рак шейки матки. Необходим тест, который бы указывал, что онкогенный вирус уже привёл к генетической нестабильности и инфицированные клетки подозрительны на трансформацию, ведущую к раку. Этот тест должен обнаруживать такие прогрессирующие цитологические аномалии, которые вызваны HPV-инфекцией, и отличать их от транзиторных цервикальных неоплазий низкой степени тяжести и от тех, которые только симулируют морфологические критерии дисплазии.

Следующим направлением, способствующим снижению инвазивного рака шейки матки, является создание стандартов лечения предраковой патологии шейки матки с учётом форм персистенции папилломавирусной инфекции в эпителии шейки матки. Во многих странах основной тактикой ведения дисплазии лёгкой степени является динамическое наблюдение с использованием повторных цитологических мазков, в 1,5% случаев при дисплазии III степени тяжести в цитологических мазках обнаруживаются атипические клетки с неопределённым значением или лёгкая дисплазия. Основным путём наблюдения в этих ситуациях является повторный цитологический мазок через 6 месяцев, который не является высоко чувствительным методом, кроме того, 11% случаев дисплазии лёгкой степени переходит в дисплазию II-III степени тяжести в течение 1-2 лет [10, 13]. Учитывая «потери» больных в системе множественных визитов, предложено активное лечение пациенток с дисплазией лёгкой степени с использованием криодеструкции или лазервапоризации, а дисплазии тяжёлой степени - конусная эксцизия или гистерэктомия. В то время как эти методы приемлемы в некоторых ситуациях, они ассоциированы со значительными осложнениями и побочными эффектами. У 35% женщин отдалёнными осложнениями после электроконизации шейки матки являются нарушение течения первого периода родов, что связано с нарушением раскрытия шейки матки; частота кесарева сечения отмечена у 22,9% женщин, перенесших конизацию шейки матки; разрывы шейки матки второй и третьей степеней у этих пациенток встречаются в 5 раз чаще [7, 15]. У 43,5% пациенток, которые перенесли конизацию шейки матки, лазерную вапоризацию и хирургического иссечение по поводу дисплазии шейки матки выявлены рецидивы заболевания [16]. Недостаточная эффективность деструктивных методов лечения связана с рядом причин: нарушение диагностического протокола до операции, а также выполнение лечебной процедуры без учёта противопоказаний, к ним относятся атрофия и элонгация шейки матки, в условиях которых технически невозможно качественно выполнить электроэксцизию шейки матки. Поэтому использование электроконизации шейки матки в таких случаях заведомо обречено на неудачу. Лечение патологии шейки матки проводится без учёта формы персистенции папилломавирусов. Неудовлетворительные результаты деструктивных методов лечения связаны с

разрушением клеток койлоцитов, содержащих реплицирующиеся вирусные частицы, а широкая зона незрелого эпителия, который формируется после деструктивных методов воздействия, является благоприятной средой для проникновения папилломавирусов в базальный и парабазальный слои эпителия и реализации в виде дисплазии в течение 6-8 месяцев после лечения.

Не вызывает сомнения целесообразность использования иммунотерапии в протоколах лечения проявлений папилломавирусной инфекции [3, 20, 21]. Тем не менее, нет точных рекомендаций о лекарственных препаратах, схемах и дозах, которые приемлемы для лечения генитальной папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваний шейки матки, а также возможности неспецифической иммунотерапии создания благоприятных условий для элиминации вирусов из эпителия шейки матки.

Заболеваемость генитальной папилломавирусной инфекцией на 70% ниже у женщин, партнёры которых постоянно используют презерватив при всех видах сексуальных контактов [18]. Не определена роль барьерной контрацепции для лечения генитальной папилломавирусной инфекции и связанных с ней заболеваний шейки матки.

Актуальным является не только лечение проявлений папилломавирусной инфекции, основная задача – это создать условия для элиминации вируса из организма, длительно персистирующая HPV-инфекция, которая остаётся в эпителии даже после широкой эксцизии шейки матки и является основной причиной неудач стандартных методов лечения и прогрессии заболевания.

Вакцина для профилактики рака шейки матки разработана двумя производителями. Компания Merck & Co – Gardasil предлагает двухвалентную вакцину, основанную на L1 HPV-16, 18 типа и GlaxoSmithKlines – Cervarix разработала четырёхвалентную вакцину с использованием вирусоподобных частиц, основанных на L1 HPV 16, 18, 11, 6 типа. Определён на сегодняшний день и оптимальный возраст для вакцинации – 11-12 лет, то есть до первого сексуального контакта. При определённых обстоятельствах можно проводить вакцинацию в возрасте от 9 до 26 лет [12]. Для широкого применения профилактической вакцины, особенно, в странах с низким уровнем ресурсов, где стоимость в US\$300 за вакцинацию одного человека, может являться существенным барьером, необходимо выяснить, насколько оправдано использование вакцины, содержащей только HPV16 и 18. Известно, что превалентность HPV-генотипа имеет географические различия.

В результате проведённого нами исследования, в котором было обследовано 97 пациенток с различной патологией шейки матки: койлоцитозом многослойного плоского эпителия, дисплазией I-III степени тяжести, *in situ*, было выявлено, что наиболее часто,

в 40,8% случаев, эпителиальные дисплазии и преинвазивный рак шейки матки ассоциированы с HPV-16 типа, как в виде моноинфекции, так и в сочетании с другими типами HPV-HP. Второе и третье место по частоте встречаемости занимают HPV -33 и HPV -31 типов, составляя 22,4% и 14,5% соответственно. Во многих странах занимающий второе место по частоте встречаемости при предраковой патологии и раке шейки матки ВПЧ-18 типа в нашем исследовании оказался на восьмом месте и составил 6,6%. Проведённое исследование продемонстрировало различия в превалентности HPV-генотипов в развитии дисплазий и рака эпителия шейки матки в Республике Беларусь по сравнению с Северной Америкой и странами Западной Европы. Эта информация даёт основания продолжать исследования в этом направлении, чтобы при популяционном анализе можно было получить достоверные значения доминирующих HPV-генотипов в развитии эпителиальных дисплазий и рака шейки матки и разработать оптимально адаптированную панель вирусов для создания профилактической вакцины, удовлетворяющей особенностям эпидемиологии генитальной HPV-инфекции в Республике Беларусь.

По оценкам экспертов ВОЗ скрининговые программы будут необходимы, как минимум в ближайшие 30- 40 лет, несмотря на перспективы проведения вакцинации [23].

Рак шейки матки в отличие от других раков может быть предупреждён путём хорошо организованной диагностики и лечения, выявленных предраковых заболеваний, и перспективным является многопараметровый подход к ранней диагностике. Эти характеристики являются одними из приоритетов в глобальной борьбе против рака шейки матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989
2. Залуцкий И.В., Вишневская Е.Е., Пересада О.А. и др. // Медицинские новости. – 2005. - №4. – С. 50-56.
3. Кедрова А.Г., Подисов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. - № 6. – С. 24-27.
4. Клюкина Л.Б. // Медицинские новости. – 2003. - №9. – С. 45-48.
5. Клюкина Л.Б., Азаренко Л.И., Доргуш В.И. и др. // Материалы съезда онкологов, 2004. – Ч.1 – с. 227.
6. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996-2005 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2006. – 194 с.
7. Шипуржитская З.И., Самородинова З.А., Гадзиева Б.М. // Акушерство и гинекология. – 1985. - №3. – С. 66-68.
8. Blumenthal P.D., Lauterbach M., Sellors J.W. // Int. J. Gynecology and Obstetrics. – 2005. – Vol.89, Suppl.2. – P. S30-37.
9. Bradly J., Barone M., Mahe C. et al // Int. J. Gynecology and Obstetrics. – 2005. – Vol.89, Suppl. 2. – P. S21-29.
10. Chichareon S.B., Tocharoenvanich S. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2006. – Vol. 16, I. 2. - P. 568-574.
11. Fahey M.T., Irwing L., Macaskill P. // Am. J. Epidemiol. – 1995. – Vol.141, I. 17. – P. 680-689.
12. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. IARC Press, 2004.
13. Greenberg H., Duarte-Gardea M., Quezada O.R. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16, I. 3. – P. 1014-1016.
14. Kahn J.A. // European Oncological Disease. – 2006. – I. 1. – P. 90-93.
15. Kidermann G. // Gynecol. – 1988. – Vol. 21, №4. – P. 298-301.
16. Menguellat S., Collinet P., Debarge V.H. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecolog. Reprod. Biol. – 2006. - №3. – P. 267-271.
17. Mitchell M., Schottenfeld D, Tontolero-Luna G. // Obstet Gynecol - 1998. – Vol. 91, №4. - P. 626-631.



18. Rachel L. W., James P. H., Qinghua F. et al // NEJM – 2006. – Vol. 354, № 25. – P. 2645-2654.
19. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. et al // Int. J. Gynecology and Obstetrics. – 2005. – Vol.89, Suppl. 2. – P. S4-12.
20. Sikorski M., Zrubek H. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24, №2. – P. 147-150.
21. Sikorski M., Zrubek H. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 82, №2. – P. 179-185.
22. Tjong M., Out T., Van Der Vange N. et al. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2001. – Vol. 11, I. 1. – P. 9-17.
23. Tsu V.D., Pollack A.E. // Int. J. Gynecology and Obstetrics. – 2005. – Vol.89, Suppl. 2. – P. S55-59.