

*Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, И.С. Стилиди*

## **Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Заболееваемость раком шейки матки (РШМ) в России одна из самых высоких в Европе. В то же время в европейских странах заболееваемость другими вирус папилломы человека (ВПЧ) ассоциированными опухолям также низка как и в России. Заболееваемость РШМ снижается в большинстве стран мира. К сожалению, в нашей стране снижение заболееваемости и смертности от РШМ до начала 1990-х годов сменилось ростом этих показателей. Эта тенденция будет продолжаться и достигнет довольно высоких цифр в 2030 году.**

Снижение заболееваемости и смертности РШМ, которое отмечается в развитых странах в течение нескольких десятков лет, в значительной степени является результатом популяционного цитологического скрининга с охватом более 70-80% женского населения соответствующего возраста.

В отличие от западных стран в нашей стране организованное в смотровых кабинетах поликлиник цитологическое тестирование, которое охватывало значительную часть работающих женщин и которое, как известно, было внедрено в практику здравоохранения с 1976 года, привело только к временному снижению распространенности РШМ. К сожалению, в конце 1980-х эта программа прекратила свое существование и, соответственно, снижение заболееваемости РШМ сменилось ее ростом. Диспансеризация, которая включает и цитологический скрининг РШМ, пока не привела к ожидаемым результатам.

Несмотря на то, что целью нашей статьи не является оценка эффективности различных методов скрининга, считаем необходимым отметить, что скрининг с ВПЧ тестированием, который по данным рандомизированных исследований значительно более эффективен, чем цитологическое исследование, широко применяется в большинстве стран в комбинации с ВПЧ вакцинацией.

Профилактика РШМ включает: а) обязательную вакцинацию против ВПЧ в подростковом возрасте (11-13 лет); б) скрининг, основанный на ВПЧ тестировании.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека ассоциированные опухоли, заболееваемость, смертность, динамика, прогноз

### **Введение**

Рак шейки матки (РШМ) в мире занимает четвертое место в структуре заболееваемости злокачественными опухолями среди женщин. В 2018 году в мире РШМ заболели 570 000, умерли 311 000 женщин. Стандартизованный показатель заболееваемости в мире равен 13 на 100 000 населения. В то же время, заболееваемость варьирует в широких пределах: от 2-х до 75 случаев на 100 000 населения. Более двух третей всех случаев РШМ приходится на развивающиеся страны, из них одна треть случаев регистрируется в Китае и Индии [1].

Заболееваемость РШМ снижается практически во всех странах мира, за исключением стран восточной Европы, Таиланда и Уганды. Значительное снижение заболееваемости отмечается в странах западной Европы и Северной Америки, в которых популяционный скрининг РШМ имеет длительную историю [2].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является непосредственной причиной развития РШМ, других опухолей аногенитальной области и орофарингеального рака [3]. Канцерогенными для человека являются 14 типов ВПЧ. Из них два типа — ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (вирусы высокого риска) обуславливают развитие 70% всех случаев РШМ, более 80% — анального рака, 65% — рака влагалища и 36% всех случаев рака вульвы [4].

Для профилактики заражения ВПЧ и, соответственно, РШМ и других опухолей, причиной развития которых являются ВПЧ, созданы и рекомендованы для применения три вакцины: двух-, четырех- и девятивалентная [5]. Эффективность этих вакцин доказана в рандомизированных клинических исследованиях [6-9]. Десятилетний опыт их применения в ряде развитых стран подтвердил на практике их очень высокую эффективность [10, 11]. В результате около 98 стран включили вакцинацию против ВПЧ в национальный календарь прививок.

В доступных русскоязычных источниках нам не удалось обнаружить научных статей, посвященных заболееваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных опухолей в России. Представленная ниже статья заполняет этот очевидный пробел.

**Материалы и методы**

В работе использованы данные, представленные в статистических справочниках «Злокачественные новообразования в России» [12] и на соответствующем сайте НМИЦ онкологии им. П.А.Герцена [www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors). Данные о заболеваемости РШМ доступны с 1980 года, рака вульвы и влагалища с 2011, рака ротоглотки и полового члена с 1989 года. Статистика смертности имеется только для РШМ с 1965 года. Для других опухолей, ассоциированных с ВПЧ, данных о смертности нет. Они включены в соответствующие группы смежных локализаций, например: а) рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса, б) другие женские половые органы, в) другие мужские половые органы.

Заболеваемость и смертность представлена в виде стандартизованных по возрасту мирового стандартного населения показателей (СПЗ и СПС) на 100 000 населения и в виде повозрастных показателей для 10- и 5-летних возрастных групп. Графики динамики заболеваемости и смертности представляют собой кривые, сглаженные по отношению календарного периода и в зависимости от когорты (года) рождения. Для более точного анализа изменений в направленности динамики заболеваемости и смертности мы применили метод регрессии “Joinpoint” и просчитали прогноз динамики до 2030 года регрессионным методом.

Для построения карты заболеваемости РШМ в России для каждого региона были вычислены средние стандартизованные показатели в 2011-2015 гг. Для графического выполнения была использована процедура GMAP пакета статистических программ SAS версии 9.4. Уровни заболеваемости были разбиты на 7 классов. Карта построена при участии Мишеля Сманса (Michael Smans) — сотрудника Международного института профилактики (International Prevention Research Institute, Lyon).

**Результаты**

В России РШМ занимает четвертое место в структуре заболеваемости и шестое место в структуре смертности от злокачественных новообразований среди женщин. В 2018 году диагностировано 17766 случаев РШМ, стандартизованный по мировому стандартному населению показатель заболеваемости (СПЗ) равен 15,8 на 100000 населения. Этот показатель значительно ниже самых высоких мировых показателей заболеваемости, но выше, чем во многих странах Европы [1]. По данным Международного агентства по изучению рака самая высокая заболеваемость РШМ в Европе зарегистрирована в канцер-регистре Карелии (СПЗ=31,4) [13]. Высокие СПЗ отмечены в канцер-регистрах Архангельской (17,2) и Челябинской (16,6) областей. Эти три российских канцер-регистра входят в десятку регистров с самой высокой в Европе заболеваемостью РШМ (рис. 1). Показатели заболеваемости РШМ в России значительно варьируют: лидирует Дальневосточный Федеральный округ (ФО) (СПЗ=24,9), далее с большим отрывом следуют Сибирский ФО (СПЗ=18,4) и Южный ФО (СПЗ=17,9). Относительно низкие показатели заболеваемости регистрируются в Центральном ФО (СПЗ=13,1) и Северо-Кавказском ФО (СПЗ=12,1) (рис. 2). Очень высокая заболева-

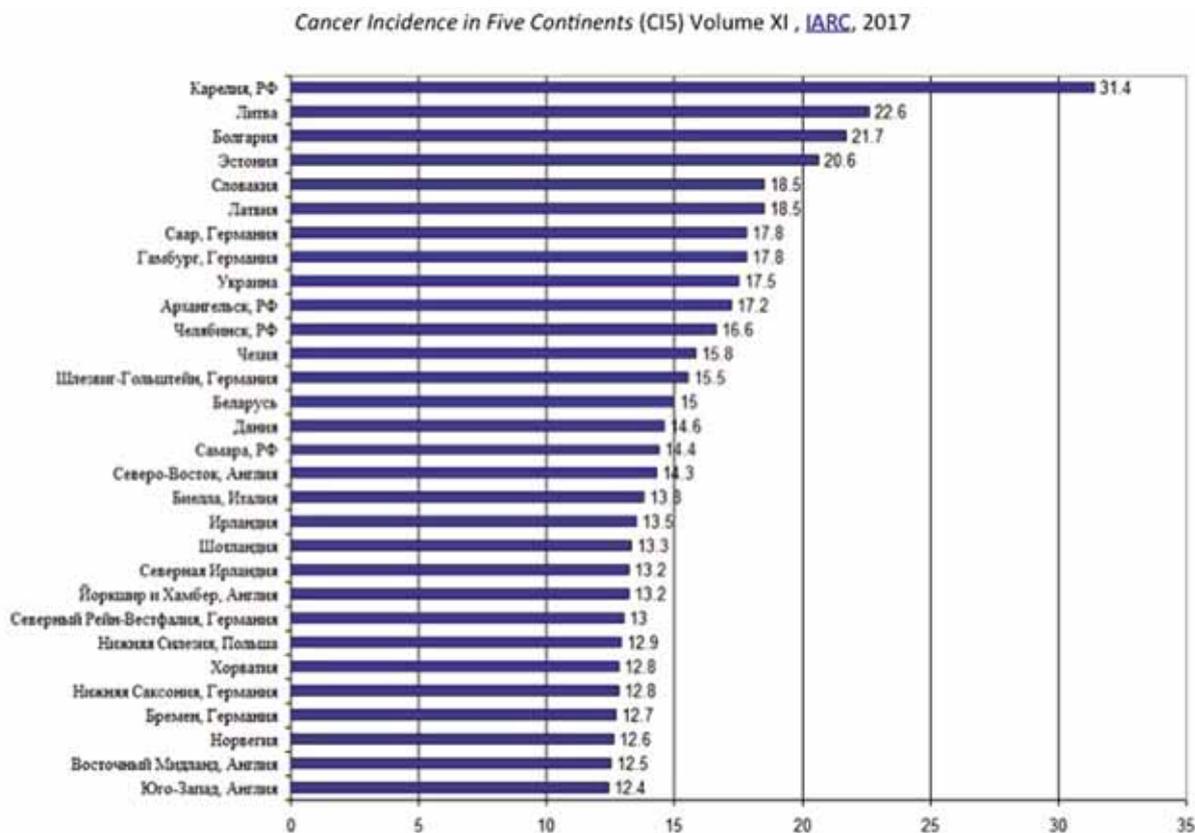


Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки в Европе

емость (СПЗ > 35) зарегистрирована в республике Тыва, Магаданской области, Забайкальском крае, Республике Бурятия и Карелии (рис. 3). От РШМ в 2018 г. умерло 6404 женщины. Стандартизованный по мировому стандартному

населению показатель смертности (СПС) равен 5,1 на 100 000 населения. Очень высокая смертность (СПС>9,0) регистрируется в республике Тыва, Бурятии, Забайкальском крае, Еврейском автономном округе.

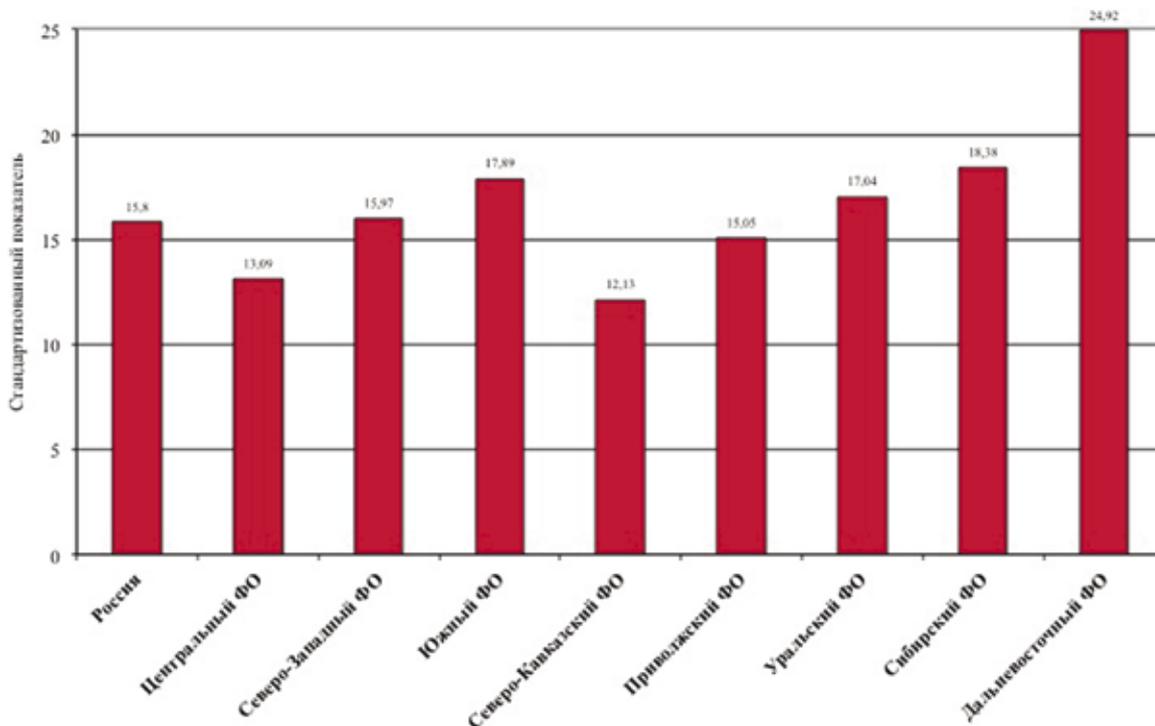


Рис. 2 . Заболеваемость раком шейки матки в Федеральных округах РФ в 2018 г.

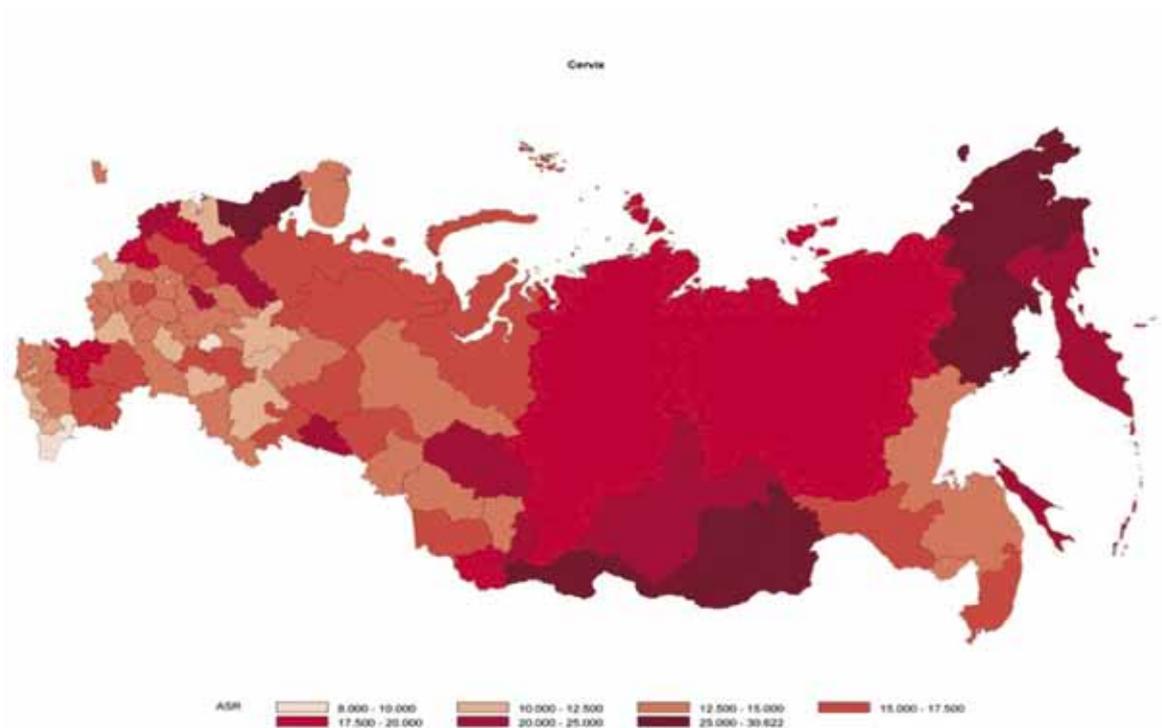


Рис. 3. Региональные особенности заболеваемости раком шейки матки в РФ в 2011-15 гг.

Заболеваемость РШМ в России растет. На рис. 4 представлена динамика заболеваемости (грубый показатель) РШМ. Очевиден резкий перелом в направлении динамики в начале 90-х годов. Снижение заболеваемости РШМ, которое продолжалось до 1991 г., резко сменилось ростом, темпы которого возросли в начале 2000-х годов. Такая же тенденция имеет место в смертности от РШМ. Отмечается выраженное снижение смертности до начала 1990-х и дальнейшая стабилизация с тенденцией небольшого роста (рис 5). Этот график также сравнивает динамику смертности от РШМ в нашей стране и в пяти других странах, в которых отмечено стабильное снижение смертности от РШМ. Следует отметить, что во всех представленных

на этом графике Европейских странах смертность ниже, чем в России. Кроме того, в середине нулевых годов кривые смертности Польши и Венгрии пересекаются с кривой смертности в России. В первых двух странах смертность снижается, а в России растет. Изменение в тенденции смертности очевидно и при анализе по возрастным группам. В старших возрастных группах (65-69, 60-64, 55-59) мы видим рост смертности с 1965 до начала 1980-х, выраженное снижение смертности с начала 1980-х до конца 1990-х, а в дальнейшем ее стабилизацию или рост. В более молодых возрастных группах (35-39, 40-44, 45-49, 50-54) после длительного и выраженного снижения рост смертности начинается в 1988–1992 (рис. 6).



Рис. 4. Динамика заболеваемости раком шейки матки в России. Грубый показатель на 100 000 населения

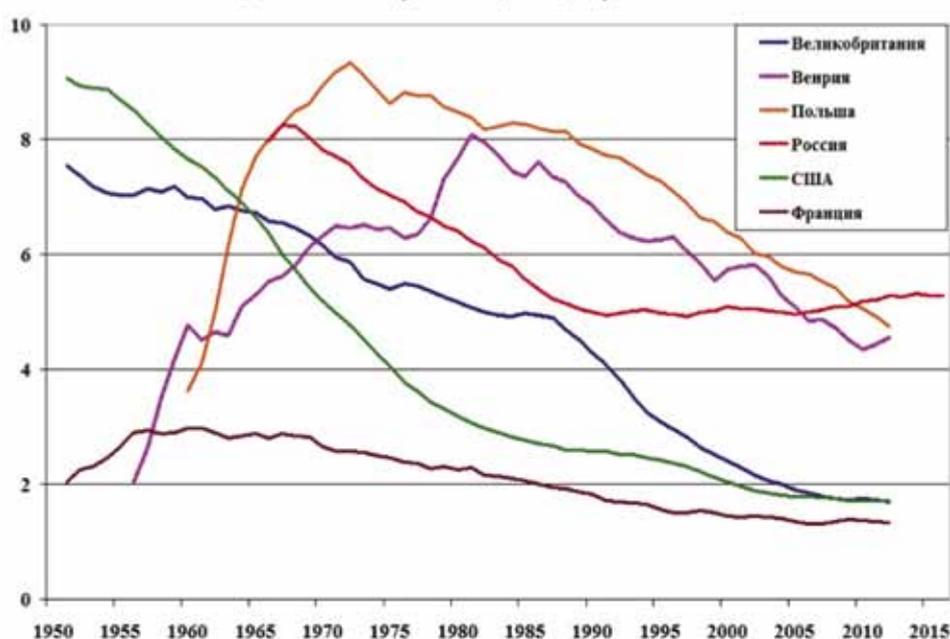


Рис. 5. Динамика смертности (СПС) от рака шейки матки

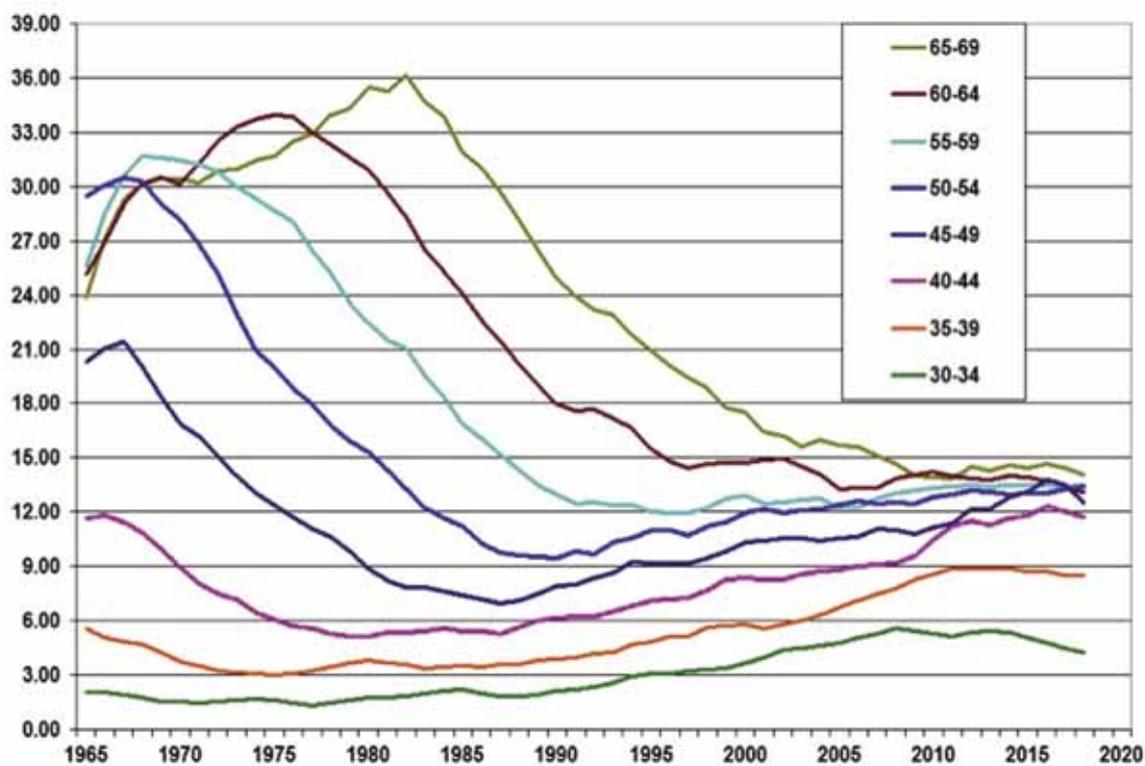


Рис. 6. Динамика повозрастной смертности от рака шейки матки

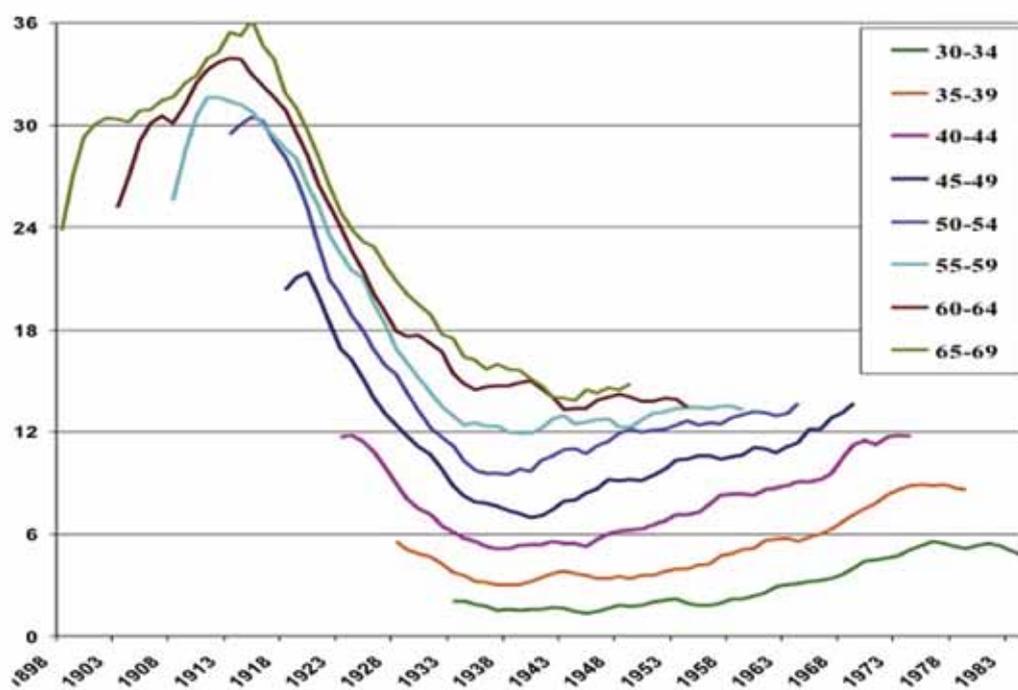


Рис. 7. Когортный анализ динамики повозрастной смертности от рака шейки матки

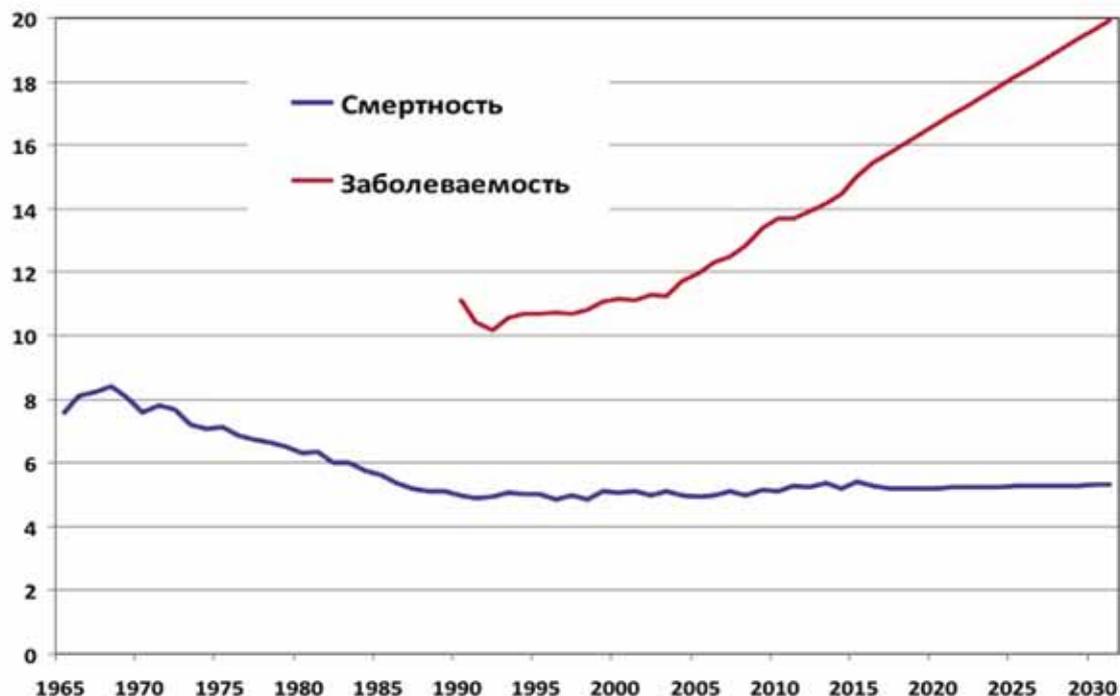


Рис. 8. Динамика и прогноз до 2030 года заболеваемости и смертности от рака шейки матки в России. Стандартизованные по мировому стандартному населению показатели на 100 000 населения

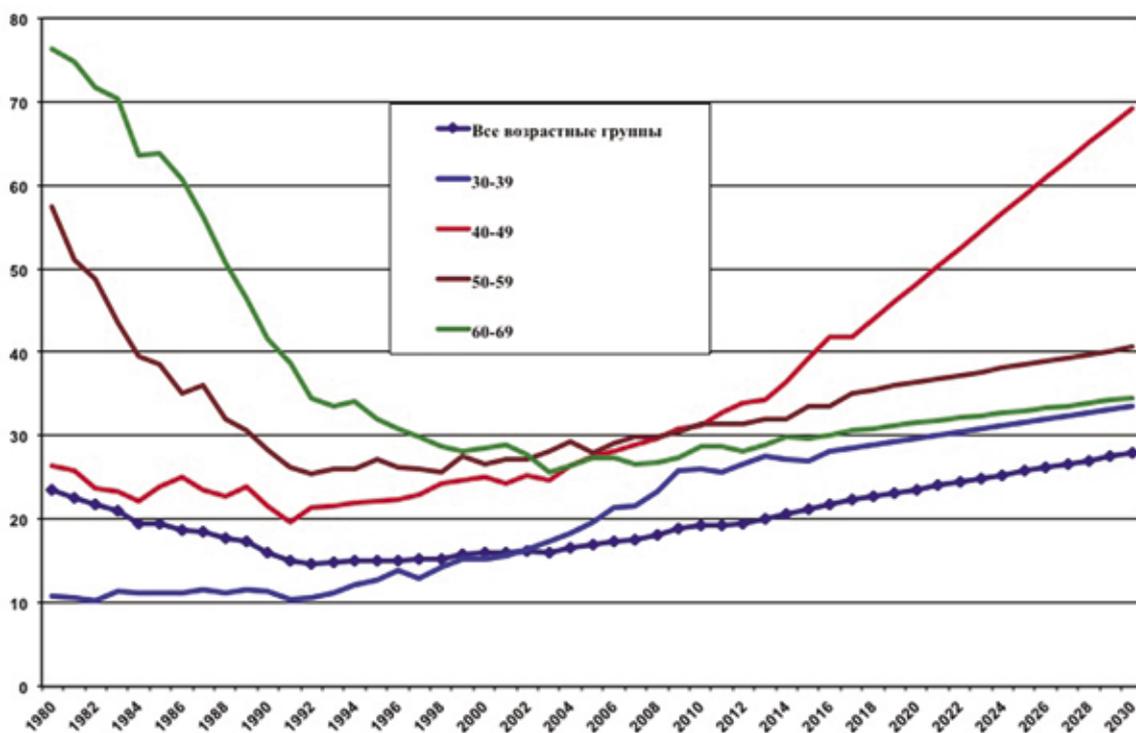


Рис. 9. Динамика и прогноз до 2030 года по возрастной заболеваемости раком шейки матки в России

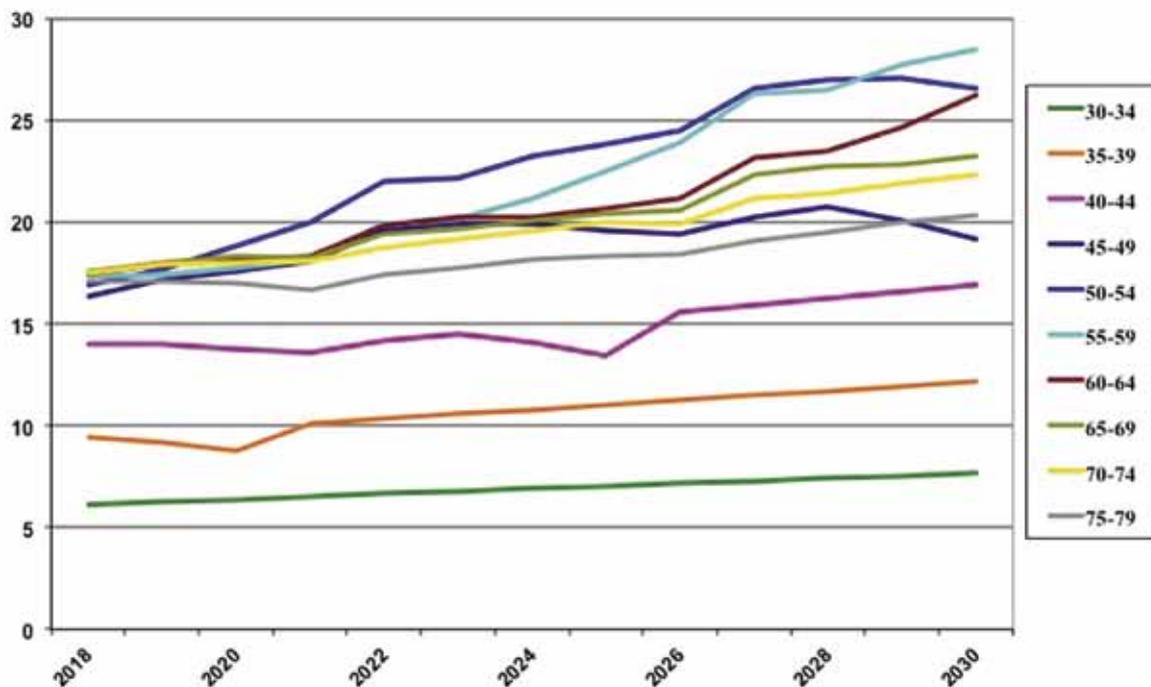


Рис. 10. Прогноз повозрастной смертности от рака шейки матки в России (2018-2030)



Рис. 11. Динамика и прогноз заболеваемости (грубый показатель) на 2030 год.

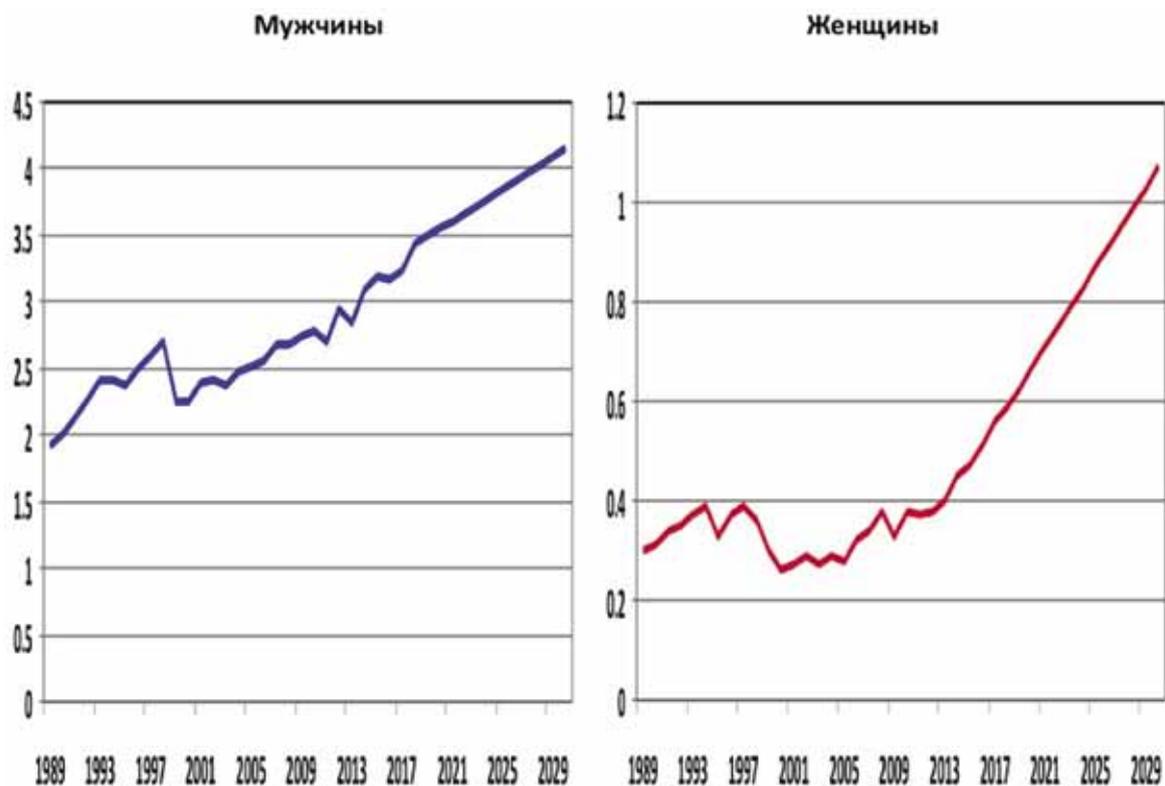


Рис. 12. Динамика и прогноз заболеваемости (грубый показатель) на 2030 год. Рак ротоглотки



Рис. 13. Динамика и прогноз заболеваемости раком полового члена

Анализ смертности в зависимости от года рождения (когортный анализ) показал, что самая высокая смертность отмечается у женщин, рожденных в 1913-1915 гг., а самая низкая смертность — в когорте женщин, рожденных в 1939-1942 гг. Однако с ростом года рождения смертность растет и достигает довольно высоких показателей у женщин, рожденных в 1970-1975 годах. Причем отмечается рост смертности в зависимости от года рождения во всех возрастных группах. Например, у женщин в возрастной группе 40-44 года по возрастной показатель смертности удвоился с 6/100000 среди женщин рожденных в 1940 г., до 12/100000 у женщин, которые родились в 1975 г. Аналогичный рост по возрастной смертности имеет место в возрастных группах 30-34, 35-39, 45-49, 50-54 (рис. 7).

Тенденция роста заболеваемости РШМ в России будет сохраняться. К 2030 г. СПЗ достигнет 20/100000 населения, что в два раза больше, чем в 1990 г. (рис. 8). В 2030 г. будет диагностировано 30 новых случаев РШМ на 100000 населения. Выраженный рост заболеваемости прогнозируется в возрастной группе 40-49 лет. У женщин этого возраста заболеваемость РШМ достигнет 70/100000 (рис. 9).

Прогнозируется и рост смертности от РШМ (рис. 10). Например, у женщин в возрасте 55-59 лет смертность вырастет с 16/100000 в 2018 г. до 29/100000 в 2030. Такой же прирост в смертности ожидается и в группе женщин в возрасте 60-64 лет, с 16/100000 в 2018 до 26/100000 в 2030.

Заболеваемость другими ВПЧ — ассоциированными формами рака в России относительно низка. По данным 2018 г. заболеваемость раком влагалища равна 0,33 (487 случаев), вульвы — 1,16 (2060 случаев), полового члена — 0,7 (669 случаев), ротоглотки — 2,36 у мужчин и 0,35 у женщин (всего 2796 случаев). Заболеваемость раком ротоглотки у мужчин в 6,7 раза выше, чем у женщин. Заболеваемость этими формами рака растет и прогнозируется дальнейший ее рост (рис. 11, 12, 13). Данных о смертности от рака влагалища, вульвы, ануса, пениса, ротоглотки нет. Они входят в соответствующие объединенные группы злокачественных опухолей.

### Обсуждение

Заболеваемость РШМ в России одна из самых высоких в Европе. Заболеваемость РШМ высока и в большинстве стран восточной Европы и Балтии. В то же время в европейских странах заболеваемость другими ВПЧ ассоциированными опухолями также низка, как и в России. В Европе средний показатель заболеваемости раком вульвы равен 0,88, влагалища — 0,37, раком

ротоглотки — 0,4 (женщины) и 1,8 (мужчины) и полового члена — 0,8 [13].

Анализ, проведенный Международным агентством по изучению рака, показал, что заболеваемость РШМ снижается в большинстве стран мира. Исключение составляют Тайланд и Уганда, а также страны восточной Европы, в том числе и Россия [2]. К сожалению, в нашей стране снижение заболеваемости и смертности от РШМ до начала 1990-х годов сменилось ростом этих показателей. Эта тенденция будет продолжаться и достигнет довольно высоких цифр в 2030 г.

Выраженное снижение заболеваемости и смертности РШМ, которое отмечается в развитых странах в течение нескольких десятков лет, в значительной степени является результатом популяционного цитологического скрининга с охватом более 70-80% женского населения соответствующего возраста. Очень важно отметить, что скрининг нивелировал когортный эффект, а именно, прогнозируемый рост заболеваемости в когортах женщин, рожденных после 1940 г., который имел место в большинстве стран Европы [14].

Проведенный нами анализ также указывает на влияние когортного фактора на смертность от РШМ. По нашим данным, которые совпадают с данными большинства стран Европы, наименьшая смертность была отмечена у женщин, рожденных в начале сороковых годов [14]. В последующих когортах рождения смертность росла и достигла максимума у женщин, рожденных в 1970 годах.

В отличие от западных стран, эффект когорты рождения, который, скорее всего, отражает особенности образа жизни женщин этого поколения, особенно их сексуальную жизнь, а соответственно риск заражения ВПЧ, в нашей стране не был полностью нивелирован организованным популяционным скринингом. Хотя очевидно, что, смертность от РШМ снижалась во всех когортах женщин, рожденных в период с 1915 года по 1940 год, независимо от возраста. В 1976 г. в СССР на основании приказа Минздрава СССР № 1253 создаются централизованные цитологические лаборатории. Региональные программы цитологического скрининга действовали и ранее, например, в Ленинградской области, Латвии, Белоруссии. Но с 1976 скрининг приобретает организованный характер. Через смотровые кабинеты проходят практически все работающие женщины страны, т.е. женщины в возрасте с 18 до 55-60 лет [15]. К сожалению, в конце 1980-х эта программа прекратила свое существование, что привело к росту заболеваемости и смертности от РШМ.

Внедрение цитологического скрининга сначала остановило рост смертности от РШМ, а

потом привело к стабильному ее снижению. Этот перелом случился почти одновременно в 1966-1968 гг. в возрастных группах до 60 лет, а в старших группах затянулся до 1975, 1982, 1988 г. в группах 60-64, 65-69, 70-74 года соответственно. В группах старше 75 лет дата этого перехода от роста к снижению менее выражена, она оказалась размытой на несколько лет. Мы видим объяснение этому факту в том, что женщины трудоспособного возраста более дисциплинированы и чаще посещали поликлинику для получения больничных листов, справок о состоянии здоровья, соответственно, были обязаны проходить через смотровые кабинеты. Для многих медицинский осмотр был обязателен — работники системы здравоохранения, образования, торговли, питания и пр. Время снижения смертности составило 21-23 года у женщин в возрасте 40-54 лет и 29-30 года в возрастной группе 55-69 лет. Меньший период снижения смертности у женщин в возрасте 40-54 года, возможно, обусловлен их запоздалым включением в программу цитологического тестирования.

Анализ когорт, сформированных по году рождения, показал, что наименьший риск РШМ имели женщины, рожденные в конце 30-х, начале 40-х годов XX века. Мы видим объяснение этому в том, что этой когорте было доступно цитологическое тестирование как раз в те периоды жизни, когда оно наиболее эффективно. Эти женщины начали обследоваться в возрасте двадцати лет и регулярно наблюдались 20-25 лет. В результате у этой когорты риск РШМ оказался минимальным во всех возрастных группах по сравнению с когортами, рожденными в другие годы. Эффект сохранился и после окончания регулярного тестирования. Когорты более ранних годов рождения начали обязательное цитологическое обследование поздно, в возрасте старше сорока лет, что привело к повышенному риску РШМ, а те, кто начал обследоваться в возрасте 50 лет (когорты, рожденная в конце второго десятилетия XX века), имели наибольший риск РШМ из всех обследованных когорт. Когорты, рожденные в 50-е годы и позже, практически не застали программу обязательного цитологического скрининга, что также привело к росту в этой когорте заболеваемости РШМ.

Хотя целью нашей статьи не является оценка эффективности различных методов скрининга, необходимо отметить, что скрининг с ВПЧ тестированием, который по данным рандомизированных исследований значительно более эффективен, чем цитологическое исследование, широко применяется в большинстве стран с ВПЧ вакцинацией [16].

При всей важности скрининга и ранней диагностики РШМ не следует игнорировать и

главную причину роста заболеваемости РШМ, а именно изменения сексуального поведения современной женщины, включая ранний сексуальный дебют и количество сексуальных партнеров, что связано с повышенным риском инфицирования ВПЧ и, соответственно, развитием РШМ [17].

Профилактика РШМ включает: а) обязательную вакцинацию против ВПЧ в подростковом возрасте (11-13 лет); б) скрининг, основанный на ВПЧ тестировании. Вакцинация и скрининг с ВПЧ тестированием приведут к снижению распространенности и других злокачественных опухолей, ассоциированных с ВПЧ: рака влагалища и вульвы, рака полового члена, рака ануса и рака ротоглотки [16, 17].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // *Lancet Glob Health*. — 2020. — Vol. 8(2). — P.191-203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
2. Vaccarella S., Lortet-Tieulent J., Plummer M. et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors // *Eur J Cancer*. — 2013. — Vol. 49(15). — P.3262-73. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.024.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. No. 64. Lyon (FR): IARC; 1995.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. No. 90. Lyon (FR): IARC; 2007.
5. WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals, 2007. [http://www.who.org/files/WHO\\_HPV\\_tech\\_info\\_nocover\\_2007.pdf](http://www.who.org/files/WHO_HPV_tech_info_nocover_2007.pdf)
6. Garland SM., Hernandez-Avila M., Wheeler CM. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 356(19). — P.1928-43.
7. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // *N Engl J Med*. 2007. — Vol.356. — P. 1915-1927 doi: 10.1056/NEJMoa061741.
8. Paavonen J., Jenkins D., Bosch FX. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol.369(9580). — P. 2161-2170. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5.

9. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler CM. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // *Lancet Oncol.* — 2012. —Vol. 13(1). —P. 89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8.
10. Garland SM., Kjaer SK., Muñoz N. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience // *Clin Infect Dis.* —2016. —Vol. 63(4). —P. 519-27. DOI: 10.1093/cid/ciw354.
11. Palmer T., Wallace L., Pollock KG. et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study // *BMJ.* —2019. —Vol. 365. —P. 1161. doi: 10.1136/bmj.l1161
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). — М. —2019. —С. 250.
13. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. <http://ci5.iarc.fr>
14. Vaccarella S., Franceschi S., Zaridze D. et al. Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017-40: a population-based study // *Lancet Oncol.* —2016.—Vol. 17(10). —P. 1445-1452. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30275-3.
15. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Лукьянова Л.В., Чернов С.Н. Исторические аспекты цитологического скрининга рака шейки матки // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* — 2012. —Т.4. — С.6-11.
16. Wright TC., Bosch FX., Franco EL. et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts // *Vaccine.* — 2006. —Vol. 24(3). —P.251-261. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.064
17. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Стилиди И.С. Вакцинация против ВПЧ —наиболее эффективный из известных методов первичной профилактики злокачественных опухолей. *Практическая онкология.* В печати.

*D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich, I.S. Stilidi*

### **Cervical cancer and other HPV associated tumors in Russia**

N.N. Blokhin National Medical Research center of oncology, Moscow

The incidence of cervical cancer in Russia is one of the highest in Europe. At the same time, in European countries, the incidence of other HPV-associated tumors is as low as in Russia. The incidence of cervical cancer is declining in most countries of the world. Unfortunately, in our country, a decrease in the incidence and mortality from cervical cancer before the early 1990s was replaced by an increase in these rates. This trend will continue and reach fairly high numbers in 2030.

The increase and subsequent decrease in the incidence and mortality of cervical cancer, which has been observed in developed countries for several decades, is largely the result of population cytological screening with coverage of 70-80% of the female population of the corresponding age.

In our country cytological testing organized in the polyclinics, which covered a significant proportion of working women and which, as you know, has been introduced into healthcare practice since 1976, has led only to a temporary decrease in the incidence of cervical cancer. Unfortunately, in the late 1980s, this program ceased to exist and, consequently, a decrease in the incidence of cervical cancer was replaced by its growth. So called dispensarisation, which is presently in place, which includes cytological screening of cervical cancer, has not yet led to the expected results.

Despite the fact that the goal of our article is not to evaluate the effectiveness of various screening methods, we consider it necessary to note that screening with HPV testing, which according to randomized trials, is much more effective than cytological examination is widely used in most countries, in combination with HPV vaccination.

Prevention of cervical cancer includes: a) mandatory vaccination against HPV in adolescence (11-13 years); b) screening based on HPV testing.

**Key words:** HPV associated tumors, incidence, mortality, dynamics, prognosis