

УДК 618.146-006.6-085

Г.С. МУРЗАБЕКОВА

Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ



В данной публикации освещается первичная и вторичная профилактика рака шейки матки, а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Установлено и доказано, что эффективных мер излечения указанной патологии нет. Поэтому все усилия направлены на профилактику. Первичная профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки – это вакцинация. Эффективность вакцинации составляет почти 100%. Идеальное время для вакцинации – до вступления в половые отношения. В более старшем возрасте вакцинация эффективна, но в меньшей степени. Сегодня имеется солидный пул достоверных данных мониторинга за безопасностью вакцин, направленных на первичную профилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний, вторичную профилактику – эффективность цервикального скрининга. Тем не менее, необходимость продолжения скрининга на определенное время даже при условии тотальной вакцинации неоспорима, в практическом здравоохранении предложено и применяется достаточное количество различных методов исследования шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, профилактика рака шейки, кольпоскопия, вакцинация.

Частота злокачественных поражений шейки матки (ШМ) во всем мире остается высокой. Рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов во многих странах мира. Он составляет около 12% злокачественных опухолей, выявляемых у женщин [1, 2]. Доказано, что ведущим этиологическим фактором в генезе неоплазии ШМ, а также ряда других органов является вирус папилломы человека (ВПЧ). Заражение ВПЧ высокого онкологического риска – необходимое условие для развития рака шейки матки. Поэтому своевременное выявление ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а также предраковых поражений, которые могут быть адекватно излечены, имеет большое значение. Профилактика и ранняя диагностика являются самыми мощными из доступных инструментов по борьбе с раком шейки матки [3].

При раннем выявлении РШМ возможно сохранить не только здоровье и жизнь женщины, но и фертильность [4]. Но, к сожалению, хирургические операции (удаление поврежденной зоны) приводят к усугублению течения беременности, к более частому невынашиванию беременности или к преждевременным родам, и прогноз для рожденных впоследствии детей не очень благоприятен. Поэтому, лучше всего предупредить развитие этой инфекции. Профилактические мероприятия в виде осмотров и консультирования являются хорошей тенденцией, но самым эффективным методом профилактики остается вакцинация, которая стала доступна после разработки вакцин против ВПЧ с тремя основными характеристиками, которыми должны обладать все вакцины, – эффективностью, безопасностью и доступностью [5, 6, 7]. Первичная профилактика рака шейки матки (вакцинация) является прорывом XXI века. Первая профилактическая вакцина Gardasil R (квадριвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов) была зарегистрирована в США [8]. Доказана ее эффективность против РШМ, рака вульвы, рака влагалища, дисплазий, генитальных кондилом, а также анальных неоплазий.

Вторая вакцина Cervarix® (бивалентная вакцина против

ВПЧ 16 и 18 типов) была зарегистрирована в Англии. Доказана ее активность против РШМ и дисплазий [9].

Результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований обеих вакцин, в которых участвовали десятки тысяч молодых женщин (15–26 лет), показали у неинфицированных почти 100% защиту от ВПЧ 16/18 позитивных цервикальных плоскоклеточных неоплазий, аденокарциномы in situ, а также от вульварно-перианальных поражений и кондилом при вакцинации квадριвалентной вакциной. Результаты исследования показали, что снижение заболеваемости РШМ в основном происходит за счет старших возрастных групп, а среди женщин до 30 лет заболеваемость повышается. Доказана также высокая эффективность вакцинации и у женщин старшего возраста до 45 лет [10].

Существующие с 2006 года вакцины против вируса папилломы человека вызывают повышенный интерес и настраивают на оптимистические прогнозы [11]. ВПЧ вакцины были тщательно изучены соответствующими органами ВОЗ и национальным регуляторным агентством США, Европы, Австралии и других стран. Системы мониторинга продолжают отслеживать вопросы эффективности и безопасности вакцин.

Обычно люди не в силах адекватно оценить риск: новые предложения и рекомендаций расцениваются как более рискованные, а повседневные и известные риски и опасности недооцениваются. Канцерогенез шейки матки, инициируемой ВПЧ-инфекцией, можно разделить на 6 этапов: первичное инфицирование вирусом; персистенция генома ВПЧ в эпизомальной форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией; интеграция вирусной ДНК в клеточный геном; индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность клеточного генома; селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК ВПЧ; активное размножение данного клона клеток и рост опухоли. Такой механизм объясняет тот факт, что от момента вирусной инфекции до появления опухоли проходит длительный срок от 5 до 10 лет [4].

За безопасностью лекарственных препаратов, в том числе вакцин, ведется постоянное наблюдение со стороны международных и местных регуляторных органов: отмечаются реакции сразу после прививки, заболевания в течение года после прививки, отслеживаются течение беременности и состояние здоровья детей, рожденных привитыми женщинами [12].

Представляют интерес данные, опубликованные шведскими и датскими учеными, по результатам всеобщей программы вакцинации против ВПЧ [13]. Здесь следует напомнить, что данные страны, как и множество других, включили вакцинацию против ВПЧ в обязательный календарь прививок с 2007 года. Спустя 5 лет существования программы опубликованы первые результаты. В популяции 954 182 датских и шведских девочек 10-18 лет, из которых 301 366 получили квадριвалентную вакцину против ВПЧ в период с октября 2006 по декабрь 2011 годов, отслеживалось развитие аутоиммунных, неврологических и тромбоэмболических заболеваний в течение 5 последующих лет наблюдения. За 3 месяца до начала вакцинации девочки должны были быть здоровы. В анализе побочных эффектов не участвовали пациенты, получившие бивалентную вакцину. В результате, средний возраст включенных в исследование девочек составил 12,9 -14,3 года. Увеличения риска развития аутоиммунных заболеваний, неврологических событий и эпилепсии не было отмечено. При возникновении венозной тромбоэмболии вариаций, отличных от нормы, не наблюдалось.

Вопрос, касающийся развития аутоиммунных заболеваний после любой вакцинации, волнует многих. Вакцинация против ВПЧ не исключение. Было проанализировано достаточное количество источников по данной теме. Интересно исследование, проведенное с целью оценить риск развития аутоиммунных заболеваний после применения квадριвалентной вакцины [14]. Женщины, получившие вакцину, наблюдались в течение 180 дней после получения каждой дозы на предмет выявления 16 аутоиммунных заболеваний. Под наблюдением находились женщины, получившие более 1 дозы вакцины в период между августом 2006 и мартом 2008 годов. Лица, принявшие участие в исследовании, за 12 месяцев до начала курса вакцинации обследовались для исключения уже существующего какого-либо аутоиммунного заболевания. В целом, в исследование было включено 1014 женщин. В результате после курса вакцинации квадριвалентной вакциной не было отмечено дебюта какого-либо аутоиммунного заболевания, за исключением 1 случая болезни Хашимото [IRR = 1,29, 95% доверительный интервал: 1.08-1.56]. Дальнейшие исследования и биологические пробы не выявили убедительных доказательств связи вакцинации и развития аутоиммунных заболеваний [18,19].

Поскольку вакцины рекомендованы не только девочкам, но и женщинам детородного возраста, очевидно, что при ее широком применении неизбежны случаи ненамеренного введения беременным. Как и в случае с другими лекарственными средствами и вакцинами, при проведении клинических исследований с ограниченным числом участников редкие и тяжелые побочные эффекты могут и не наблюдаться. Регистрируются все случаи ее введения

беременным непредумышленные или связанные с применением вне зарегистрированных показаний [15,16,17]. Сообщений о побочных эффектах квадριвалентной вакцины нет, однако использование ее во время беременности не рекомендуется.

Сегодня в медицине осуществляются различные диагностические мероприятия, направленные на выявление ПВИ и связанных с ней изменений: цитологические, кольпоскопические, гистологические, молекулярно-биологические и иммуногистохимические исследования.

Цитологический скрининг позволил значительно сократить показатели смертности от РШМ в развитых странах [18].

Скрининг на рак шейки матки может быть очень эффективным. Рабочая группа Международного Агентства по исследованию рака (IARC) пришла к выводу, что хорошо организованный скрининг предотвращает свыше 80% смертей и новых случаев заболевания. Цитологическое исследование с использованием классификации Национального Института Здоровья США (классификация Ветезды) является основным скрининговым методом в диагностике рака шейки матки. Чувствительность цитологического метода исследования, по данным разных авторов, составляет 66-83%, специфичность – 60-85%. У нас в стране применяются два вида цитологического скрининга: организованный в рамках Государственной программы реформирования и развития здравоохранения РК и оппортунистический «пассивный», обследуются женщины, обратившиеся в лечебно-профилактическое учреждение, женщины в возрасте от 30 и до 60 лет приглашаются в программу скрининга на цервикальный рак с интервалом в 5 лет, используя данные регистра населения. Жидкостная цитология внедряется с 2011 года, которая значительно повышает эффективность цитологического исследования. Для улучшения качества приготовления цитопрепаратов и повышения чувствительности цервикального скрининга разработана новая методика приготовления стандартизированных цитологических микропрепаратов – жидкостная цитология. Ежегодно обследуются более 500 тысяч женщин. Скрининг предлагается женщинам бесплатно, расходы покрываются из средств, выделяемых органам здравоохранения на первичный уровень здравоохранения. Пап-тест – для выполнения требуется качественная лабораторная служба, подготовленные медицинские сестры или акушерки по технике забора в поликлиниках или других учреждениях первичного уровня здравоохранения [20].

По данным Международного Агентства по исследованию рака на скрининг приходят около 72% приглашенных женщин, и примерно 1% из них направляется на кольпоскопию или дополнительные обследования и только у 0,3-0,5% обследуемых женщин диагностируют и лечат предраковые поражения. И около 7% проходят повторное тестирование в течение года, при пограничном цитологическом результате. Установление этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции наряду с цитологическими исследованиями стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга

при профилактике рака шейки матки. Многочисленные эпидемиологические исследования доказали, что ВПЧ онкогенные типы обнаруживались более чем в 99% случаев рака шейки матки и его персистенция – это необходимое условие для развития цервикального рака. Обзор последних скрининговых исследований, проведенный с целью оценки диагностической значимости цитологического исследования и тестирования на ВПЧ, показал, что определение теста на ДНК ВПЧ онкогенных типов имеет высокое значение для диагностики CIN2\3/. Первые результаты по Западным странам Европы показали, что тест на ВПЧ обладает высокой чувствительностью, с другой стороны, тест на ВПЧ больше распознает слабо выраженные предраковые поражения, которые могут регрессировать естественным путем. Важным аргументом в пользу использования теста на ВПЧ в первичном скрининге являются высокая чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов, который позволяет существенно увеличить интервал скрининга для женщин с отрицательным ВПЧ-тестом. Развитие тяжелой дисплазии возможно только у женщин с персистирующей инфекцией. Одним из критериев клинически значимой инфекции, способной развиться в заболевание, рассматривается количество вируса (вирусная нагрузка). Точную количественную оценку ДНК можно провести с применением метода ПЦР в реальном времени.

В мировой практике скрининг рака шейки матки проводится в следующем порядке:

1. Цитологическое исследование;
2. ВПЧ-тестирование;
3. Определение вирусной нагрузки;
4. Кольпоскопия;
5. Прицельная биопсия шейки матки;
6. Гистологическое исследование удаленного материала.

При этом 1-2-3 пункты выполняются подготовленным средним медицинским персоналом как скрининговый метод, при выявлении патологии все остальные манипуляции выполняются на врачебном уровне. Современная концепция скрининга рака шейки матки ставит основной целью выявить пациенток с цервикальными интраэпителиальными повреждениями различной степени [20].

Таким образом, сегодня имеется солидный арсенал достоверных данных мониторинга за безопасностью вакцин, направленных на первичную профилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний, вторичную профилактику – эффективность цервикального скрининга. Тем не менее, необходимость продолжения скрининга на определенное время даже при условии тотальной вакцинации неоспорима, в практическом здравоохранении предложено и применяется достаточное количество различных методов исследования шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rebecca Siegel Cancer Statistics, 2013 // *Ca cancer j clin.* – 2013. – Vol. 63. – P. 11–30
- 2 Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Проблема вакцинопрофилактики рака шейки матки // *Практическая онкология.* – 2009. – Т. 10, №2. – С. 62-70
- 3 Susan Hariri, Lauri E. Markowitz, M.D., Eileen F. Dunne Population Impact of HPV Vaccines: Summary of Early Evidence // *Journal of Adolescent Health.* – 2013. – Vol. 53. – P. 679-682
- 4 Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // *Практическая онкология.* – 2002 – Т. 3, №3. – С.145-155
- 5 Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний вызванных вирусом папилломы человека // *Вакцинация.* – 2011. – Т. 1, №1. – С. 37-42
- 6 Rachel L. Winer,1 Nancy B. Kiviat,2 James P. Hughes Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection // *JID.* – 2005. – Vol. 191. – P. 731-738
- 7 Подзолкова Н.М., Роговская С.И. Вакцины против папилломавируса в профилактике рака: что следует знать врачу любой специальности // *Terra medica.* – 2011. – № 1. – С. 43-49
- 8 Минкина Г.Н. Гардасил® – первая вакцина для профилактики рака шейки матки // *Эффективная фармакотерапия.* – 2007. – №2. – С. 2-6
- 9 Bosch F.X., Castellsagué X., S. de Sanjosé S. Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer: screening or vaccination? // *British Journal of Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 15–21
- 10 Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Expert committee on biological standardization. Geneva, 23 to 27 October 2006
- 11 Ali Rowhani-Rahbara, Frances B. Alvarez, Janine T. Bryan Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine // *Journal of Clinical Virology.* – 2012. – Vol. 53. – P. 239–243
- 12 Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H2 occurrence of adverse events after quadrivalent hpv vaccination in denmark and swedenabstract topic 2: epidemiology and natural history.Eurogin. – 2012
- 13 C. Chao, N.P. Klein, C.M.Velicer. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine // *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine.* – 2011. – Vol. 271. – P. 193–203
- 14 Adrian Dana, MD, Karyn M. Buchanan, BSN, Mary Ann Goss, MSN. Pregnancy Outcomes From the Pregnancy Registry of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18Vaccine // *Obstetrics & gynecology.* – 2009. – N6. – P. 211-217
- 15 Julia M.L Brotherton, Masha Fridman, Cathryn L May Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2085–92
- 16 Jacques Ferlay, Hai-Rim Shin, Freddie Bray Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008 // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917
- 17 Christopher K Fairley, Jane S Hocking, Lyle C Gurrin Rapid decline in presentations for genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women // *Sex Transm Inf.* – 2009. – С. 1-4
- 18 Dorothy J. Wiley, Emmanuel V. Masongsong Behavioral

and sociodemographic risk factors for serological and DNA evidence of HPV6, 11, 16, 18 infections // *Cancer Epidemiology*. – 2012. – P. 183–189.

19 Morbidity and Mortality Weekly Report. – Weekly. – Vol. 62. – N29. – P. 581-595

20 Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 232 с.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.С. МУРЗАБЕКОВА

Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ.

ЖАТЫР МОЙЫНШЫҒЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ ЗАМАНАУИ СТРАТЕГИЯСЫ

Бұл басылымда жатыр мойыншығының қатерлі ісігінің, сондай-ақ басқа да ВПЧ ассоциацияланған аурулардың бастапқы және екінші профилактикасы баяндалады. Көрсетілген патологияны емдеудің нәтижелі шараларының жоқтығы анықталған және дәлелденген. Сондықтар барлық күш салулар алдын алуға бағытталған. ВПЧ ассоциацияланған аурулар мен жатыр мойыншығының қатерлі ісігінің бастапқы алдын алу, бұл вакцинация. Вакцинация нәтижелілігі 100% құрайды. Вакцинация үшін идеалды уақыт – жыныстық қатынастарға түскенге дейін. Неғұрлым ересек жаста вакцинация тиімді, бірақ азырақ деңгейде. Бүгінгі күні ВПЧ ассоциацияланған аурулардың бастапқы алдын алуға, екінші алдын алуға – цервикалды скринингтің тиімділігіне бағытталған вакциналардың қауіпсіздігі үшін мониторингтің сенімді деректерінің қомақты пулы бар. Дегенмен, тіпті тоталды вакцинация шартымен белгілі бір уақытқа скринингті жалғастыру қажеттілігі даусыз, тәжірибелік денсаулық сақтауда жатыр

мойыншығын зерттеудің әр түрлі әдістерінің жеткілікті саны ұсынылған және қолданылады.

Негізгі сөздер: адам папилломасы вирусы, жатыр мойыншығының қатерлі ісігі, жатыр мойыншығының қатерлі ісігінің алдын алу, кольпоскопия, вакцинация.

S U M M A R Y

G.S. MURZABEKOVA

The National Research Center for Maternal and Child Health, Astana c.

MODERN STRATEGIES FOR CERVICAL CANCER PREVENTION

This publication highlights the primary and secondary prevention of cervical cancer and other HPV-associated diseases. It has been established and proved that there are no effective measures of cure for these pathologies. Therefore, all efforts are aimed at the prevention. The primary prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer is vaccination. The effectiveness of the vaccination is nearly 100%. The ideal time for vaccination is before starting sexual relationships. At older ages, the vaccination is effective, but to a lesser extent. Today, there is a substantial pool of reliable data of vaccine safety monitoring, aimed at the primary prevention of HPV-associated diseases, the secondary prevention – the effectiveness of the cervical screening. Nevertheless, the need for continuing the screening for a certain period of time even under conditions of the total vaccination is undeniable; a sufficient number of different investigation methods of the uterine cervix are proposed and applied in practical public health services.

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, cervical cancer prevention, colposcopy, vaccination.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессионального поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту (ам) может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации до назначения.

MSD не рекомендует использовать продукцию для целей, отличных от описанных в инструкции по медицинскому применению.

VACC-1123132-0000

Материал одобрен к распространению, июнь 2014 г.

Материал годен до июня 2018 года.