

Л.И. Воробьева, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделением онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины, Президент Ассоциации онкогинекологов Украины, г. Киев

# Рак шейки матки: новые технологии на страже здоровья

**Проблема рака шейки матки (РШМ) в настоящее время является одной из наиболее актуальных. Повышенный интерес к этой онкопатологии связан не только с ее высокой распространенностью, социальной значимостью и опасностью для жизни, но также с реальной возможностью успешной профилактики. На повестке дня – вопрос внедрения вакцинопрофилактики РШМ в нашей стране.**

Как известно, РШМ занимает одно из первых мест в структуре женской онкологической патологии. Ежегодно во всем мире регистрируется около 500 тыс. новых случаев заболевания, свыше 270 тыс. женщин умирают по этой причине.

Доказано, что основным этиологическим фактором РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). На сегодня выделено более 60 различных генотипов этого возбудителя, причем почти 30 из них были обнаружены в кондиломатозных, предраковых и раковых поражениях вульвы, влагалища и шейки матки.

Папилломавирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем. Инфицирование женщин в большинстве случаев происходит половым путем (включая орально-генитальные контакты и анальный секс). Чаще всего в течение ограниченного периода времени (от 6 мес до 2 лет) под воздействием иммунной системы вирус полностью элиминируется из организма. Однако у некоторых женщин наблюдается персистирующее носительство ВПЧ, которое при воздействии дополнительных факторов риска может привести к развитию предраковых изменений и РШМ.

**!** В настоящее время признано, что наличие персистирующей инфекции онкогенными штаммами вируса является необходимым условием развития РШМ. Следует учитывать, что возможно повторное заражение ВПЧ, при этом риск развития РШМ повышается и у молодых девушек, и у женщин старшего возраста.

При отсутствии регулярных обследований вероятность выявления заболевания на начальной стадии, когда возможно его эффективное излечение, очень низкая. С целью ранней диагностики в большинстве развитых стран внедрены национальные программы цервикального скрининга. Так, благодаря подобной системе в Великобритании за период с 1974 по 2004 год удалось снизить показатель смертности от РШМ на 60%.

Благодаря организации и широкому внедрению в Украине системы профилактических осмотров в течение 25 лет наблюдалась тенденция к снижению уровня заболеваемости, однако нарушения проведения скрининга в последние 10 лет и отказ женщин от профилактических осмотров обусловили повышение этого показателя. Причем особые опасения вызывает увеличение заболеваемости РШМ среди молодых женщин: показатели заболеваемости в возрастных группах 20-24 года и 30-34 года возросли с 1,7 до 2,9 и с 14,6 до 18,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно. При этом летальность в течение первого года от момента выявления патологии остается крайне высокой и составляет 20,1%.

Введение национальной программы скрининга РШМ во многих развитых странах позволило достичь ощутимых

результатов, привело к снижению уровня заболеваемости и смертности. Однако мероприятия, способствующие своевременному выявлению нарушений, не могут предотвратить инфицирование; кроме того, всегда существует группа женщин, не охваченная скрининговыми программами. С учетом этого в качестве одного из путей решения проблемы можно рассматривать вакцинопрофилактику.

Выявление возбудителя стало поворотной вехой в истории РШМ и в корне изменило подход к пониманию механизмов патогенеза заболевания и развитию способов воздействия на них. Значимость открытия настолько велика, что послужила основанием для присуждения в 2008 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Премия была разделена между учеными, исследовавшими возбудителей наиболее значимых современных инфекций, одна из которых – ВИЧ, и немецким вирусологом Harald zur Hausen, который около 30 лет назад впервые заявил о возможной взаимосвязи между ВПЧ и РШМ.

Выделение онкогенных штаммов ВПЧ инициировало проведение масштабных научных исследований, направленных на разработку профилактической вакцины. Было установлено, что геном папилломавируса в зависимости от его типа содержит 8-10 генов, которые подразделяются на группы ранних и поздних генов, кодирующих соответствующие белки. В процессе злокачественной трансформации наиболее важную роль играют ранние белки, ответственные за цитопролиферацию. В свою очередь, поздние гены кодируют синтез белков оболочки вируса. Так, вскоре после инфицирования клеток верхних слоев эпителия отмечается продукция большого количества капсидных белков, а образование с их помощью новых вирионов характеризует начальную – продуктивную – фазу вирусной инфекции. Ряд исследований показал, что именно эти белки обладают наибольшей иммуногенностью. В связи с этим мишенью для создания вакцины был избран капсидный белок L1, преобладающий в составе вирусной оболочки. Кроме того, дополнительно к антигену в составе препарата предусмотрен адъювант – вещество, значительно усиливающее иммунный ответ.

Разработка вакцин против ВПЧ началась более 20 лет назад, а клинические испытания препаратов на добровольцах проводятся с 90-х гг. XX ст. Революционным этапом в истории создания вакцины против ВПЧ стало изобретение австралийскими учеными рекомбинантной вирусоподобной частицы, созданной путем экзогенной экспрессии белка L1 в культурах клеток. Получаемый таким путем белок не является инфекционным агентом, однако успешно стимулирует продукцию специфических антител. Таким образом, к действующим субъединицам вакцины относят рекомбинантные белки вирусного капсида онкогенных типов вируса.

На сегодня завершено ряд серьезных исследований, касающихся уточнения дозировок, сравнения комбинированных и моновалентной вакцин, выбора адъювантов, оценки иммуногенности. Изучена скорость антителиобразования после первой, второй и третьей доз вакцины; оценены титры вырабатываемых антител. Первоначальные данные послужили базой для проведения масштабных плацебо контролируемых клинических испытаний вакцины не только у женщин различных возрастных групп, но и у мужчин. В настоящее время существуют эффективные комбинированные вакцины, действующие против двух и четырех типов ВПЧ. Начиная с июня 2006 г. вакцина против ВПЧ зарегистрирована более чем в 50 странах мира.

Использование профилактических вакцин высокоэффективно у пациенток 16-26 лет, не инфицированных ВПЧ на момент вакцинации. При этом доказано, что проведение вакцинации может предотвратить развитие РШМ у 70% женщин. В клинических исследованиях с участием более 25 тыс. пациенток была продемонстрирована 99% эффективность рекомбинантной вакцины на основе белка L1 в профилактике РШМ и генитальных кондилом и 100% – в профилактике рака вульвы и влагалища.

Ситуация с вакцинацией в разных странах принципиально отличается: мировые эксперты отмечают огромную разницу между уровнем заболеваемости и смертности в странах Западной и Восточной Европы. Самые низкие показатели заболеваемости отмечаются в Финляндии, Дании и Исландии, что обусловлено высоким уровнем развития скрининговых программ, охватывающих женщин в возрасте 25-65 лет.

В некоторых европейских странах, таких как Франция, Бельгия, Люксембург, скрининг не имеет статуса государственной программы, но достаточно активно проводится. Целью вакцинации для этих стран является обеспечение максимального охвата населения, улучшение качества контроля и мониторинга заболеваемости.

Наибольшая эффективность применения профилактической вакцинации ожидается в странах с низким уровнем охвата населения скрининговыми программами (так называемым оппортунистическим скринингом), в число которых сегодня входит и Украина. Однако цена вакцины и проблемы организации плановой вакцинации ограничивают ее широкое применение. При этом следует учитывать, что оценить эффективность вакцинации на популяционном уровне можно будет через несколько десятилетий в связи с большой продолжительностью латентного периода между инфицированием вирусом и пиком заболеваемости РШМ. В данной ситуации только сочетание вакцинации с грамотной организацией профилактических осмотров даст возможность снизить заболеваемость РШМ.

В настоящее время в Украине зарегистрирована бивалентная вакцина против



Л.И. Воробьева

высокоонкогенных штаммов ВПЧ – 16 и 18 типов. Однако массовая вакцинопрофилактика, к сожалению, сегодня не проводится. Следует отметить, что во всех европейских странах одновременно с регистрацией вакцины была разработана стратегия ВПЧ-вакцинации. Рекомендации несколько отличаются в связи с различием моделей сексуального поведения в той или иной стране, возраста на момент проведения первичной вакцинации и т. д. В некоторых странах осуществляется государственное финансирование проведения вакцинации, в других предполагается участие общественных фондов. Некоторые страны, например Словакия и Греция, в настоящее время только разрабатывают стратегии финансирования.

Большинство украинских специалистов признают недостатки существующей системы скрининга, однако внедрение новых стандартов происходит крайне медленно, хотя уже существуют отечественные рекомендации, в которых изложен клинический подход к вакцинопрофилактике РШМ. Кроме того, с 2006 г. проводится социальная программа, посвященная повышению осведомленности общества о проблеме РШМ. Основное внимание в данной программе уделяется рискам и проблемам, связанным с самим заболеванием, а также необходимости информирования населения о причине развития патологии, актуальности скрининга для своевременного выявления РШМ.

**!** Внедрение вакцинации против ВПЧ на государственном уровне должно сопровождаться повышением доверия общества к вакцинации в целом, а также высокой осведомленностью работников здравоохранения об эффективности этого метода профилактики. Следует учитывать, что вакцина не защищает от всех случаев РШМ, а также не излечивает уже существующие поражения. Именно поэтому оптимальной стратегией в отношении РШМ является сочетание скрининга и вакцинации.

Данная проблема затрагивает области профилактики онкологической патологии, репродуктивного, детского и подросткового здоровья, а также иммунизации. Ее решение возможно только на государственном уровне с привлечением ведущих специалистов, включая гинекологов, онкологов, педиатров, эпидемиологов, вирусологов, специалистов по иммунизации и фармакоэкономике.

\*\*\*

Таким образом, РШМ – ранее неизвестное и пугающее заболевание, воспринимаемое многими как приговор, – сегодня имеет четкие научные объяснения; открыты пути глобального решения проблемы. Впервые в истории разработан инструмент для целенаправленного и эффективного предотвращения онкологической патологии.