

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 618.146-006.6-092:612.43

Ж. А. Ужегова, О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева

ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

В обзоре представлены современные данные о патогенезе фоновых, предраковых заболеваний и рака шейки матки. В результате эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека. Проводится оценка степени влияния функциональных нарушений репродуктивной системы на развитие патологии шейки матки, а также предполагается возможный механизм участия половых стероидов в канцерогенезе.

Ключевые слова: рак шейки матки, половые стероиды, эндокринопатии.

Zh. A. Uzhegova, O. R. Grigoryan, Ye. N. Andreyeva

ENDOCRINE ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF CANCER OF THE CERVIX UTERI. NEW POSSIBILITIES OF PRIMARY PROPHYLAXIS

Endocrinology Research Center, Russian Academy for Medical Technologies, Moscow

The review gives updates on the pathogenesis of background, precancer, and cancer of the cervix uteri.

Epidemiological and molecular biological studies have established that human papillomavirus infection is the most important factor of carcinogenesis of the cervix uteri.

The impact of reproductive dysfunction on the development of cervical pathology has been assessed and a possible mechanism of involvement of sex steroids in carcinogenesis assumed.

Key words: cancer of the cervix uteri, sex steroids, endocrinopathy.

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире среди всех злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин, являясь серьезной проблемой для здравоохранения Российской Федерации [33].

На период 2004 г. в России было зарегистрировано 12 700 женщин с РШМ, что составило около 5% от всех злокачественных опухолей и 31% от злокачественных новообразований женских половых органов [5, 6]. В последние годы определилась тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет, где прирост данного показателя с 1993 по 2002 г. составил 150% [10] (рис. 1).

По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится около 3—8 лет, затем в течение 10—15 лет развивается микроинвазивный рак. Дисплазия шейки матки при профилактических осмотрах выявляется в 0,2—2,2% случаев, при этом частота дисплазий на фоне эктопии достигает 8,5% [1, 3, 4]. В связи с вышеперечисленным основными составляющими в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению развития РШМ явля-

ются своевременное выявление и лечение неопухолевых заболеваний шейки матки, а также регулярный цитологический скрининг.

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ были сформулированы в 40-х годах XX столетия. После классических работ Папаниколау было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике предрака (дисплазий) и начального преklinического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака) [14]. Если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преklinической фазе позволяет полностью излечить больных "сберегающими" методами, сократить сроки лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности и дает высокую экономическую эффективность.

В России цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начали использовать в 1964 г. При этом частота выявления патологии шейки матки не превышает 25%, что объясняется отсутствием программ организованного цитологического скрининга РШМ. В настоящее время приказами Минздравсоцразвития РФ регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин старше 18 лет с проведением цитологического исследования мазков из шейки мат-

Информация для контактов:

Ужегова Жанна Александровна, научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с группой маммологии Института репродуктивной медицины ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Телефон: 8-499-126-75-44, факс: 8-499-126-96-70

e-mail: joanna4@ayandex.ru

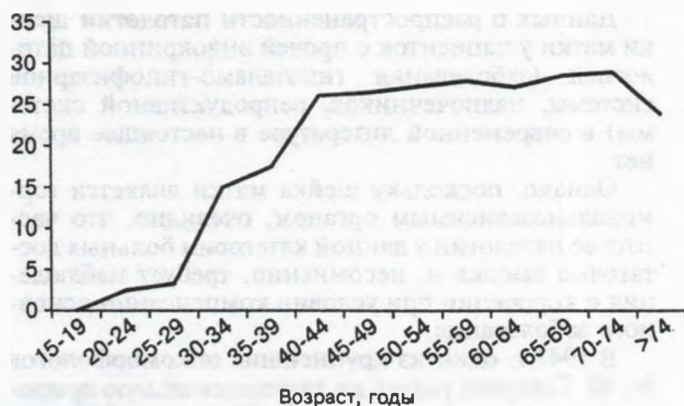


Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки на 100 000 женского населения (ось ординат) в России в зависимости от возраста (ось абсцисс).

ки и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась [9]. Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и контроля за ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин его недостаточной эффективности.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о полиэтиологичности патологических процессов экто- и эндоцервикса, но ключевой концепцией в этиологии и патогенезе дисплазий и РШМ, несомненно, является вирусная гипотеза.

Информационный бюллетень ВОЗ от 09.07.96 официально подтвердил, что причиной возникновения РШМ являются вирусы папилломы человека (ВПЧ).

Современные представления о механизме канцерогенеза, обусловленного ВПЧ

В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ, подробно описано около 80. При этом из всех идентифицированных типов 34 поражают аногенитальную область. Онкогенный потенциал ВПЧ существенно варьирует: по способности инициировать неопластические изменения и рак ВПЧ условно разделены на группы "высокого" и "низкого" риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ "низкого" риска (6, 11, 42 и др.) являются причиной остроконечных кондилом и часто выявляются при неоплазиях легкой и средней степени. Типы ВПЧ "высокого" риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51 и др.) выявляются в карциномах и неоплазиях средней и тяжелой степени в различных соотношениях.

Геном ВПЧ представлен циркулярной двуспиральной ДНК с мол. массой около 8000 пар оснований, кодирующих всего 8 открытых рамок считывания [4]. В процессе репликативного цикла геном ВПЧ экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Наиболее важными с точки зрения онкогенных потенциалов ВПЧ являются онкобелки Е5, Е6 и Е7. Белок Е4 взаимодействует с цитоскелетом эпителиальных клеток, приводя к дезинтеграции клеточного скелета. Белки Е1 и Е2 представляют собой хеликазу и транскрипционный модулятор соответственно (рис. 2, см. на вклейке).

В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах: эписомальной (вне хромосом) и интегрированной в клеточный геном. При персистенции вирусной ДНК в интегрированной форме (при наличии предрасполагающих факторов) происходит реализация закодированной в геноме вируса программы, что приводит к пролиферации и усиленному синтезу клеткой-хозяином ДНК и РНК. При этом клетки приобретают повышенную способность к делению. Поскольку синтез собственных белков у них подавлен, их дифференцировка или созревание не наступает. Такие клетки, достигнув границы 2–3-го ряда промежуточного слоя эпителия шейки матки, подвергаются разрушению, нарушая при этом динамику клеточного обновления эпителиального пласта и вызывая неоплазию, в основе которой лежат пролиферация и структурная перестройка эпителиальных клеток (рис. 3, см. на вклейке).

На стадии активной репродукции вируса экспрессия генов Е6 и Е7 регулируется продуктом гена Е2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Именно поэтому, до тех пор пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток, которая сопровождается делецией гена Е2. Это событие имеет два важных последствия:

1. В эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ регистрируется сверхэкспрессия генов Е6 и Е7 (так как в процессе интеграции утрачивается ген Е2, кодирующий репрессор транскрипции этих генов).

2. Любые противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки не содержат вирус в традиционном понимании, и все лечебные мероприятия должны быть направлены на элиминацию клеток с интегрированной формой генома ВПЧ.

Многие исследователи подчеркивают, что для индукции опухолевого роста одного только инфицирования ВПЧ недостаточно, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе.

Эндокринные аспекты патогенеза фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

В настоящее время онкологический аспект гинекологических заболеваний рассматривается в неразрывной связи с эндокринной функцией репродуктивной системы [9]. Поэтому в последние годы появились данные о роли функциональных гормональных нарушений в патогенезе заболеваний шейки матки.

Так, по данным В. Н. Прилепской, Т. А. Фокиной (1993 г.), частота заболеваний шейки матки у больных с нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции. По данным П. С. Русакевича [11], гормональные нарушения (хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) встречаются у 72–73% больных с шеечной патологией.

По данным О. Р. Григорян (2004), патология шейки матки выявляется у 63% женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД1), у 68,6% женщин с СД 2-го типа (СД2) и у 24% женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе. По данным Е. А. Межевитиновой [8], патология шейки матки отмечается у 62,1% женщин с СД1, где при цитологическом и гистологическом исследовании выявляются явления хронического цервицита, на фоне которого у 61,1% женщин обнаруживаются атипические кольпоскопические картины. При этом у большинства (54,5%) женщин атипическая зона трансформации представлена ацетобелым эпителием с четкими контурами, йоднегативным при пробе Шиллера: у 46,7% из них — с мозаикой; у 33,3% — с пунктацией и у 20% — с сочетанием пунктации и мозаики. У 39,7% женщин с атипической кольпоскопической картиной диагностируется лейкоплакия шейки матки, у 18,8% — дисплазия различной степени выраженности. Более того, частота патологии шейки матки достоверно увеличивается у женщин с длительностью СД1 более 10 лет [8].

Интересно отметить, что эктопия шейки матки наиболее часто наблюдается у женщин с гипофункцией щитовидной железы [8]. У пациенток же с синдромом поликистоза яичников наиболее часто выявляется ацетобелый эпителий. У женщин с гиперпролактинемией неопухового генеза выявляется комбинация дисплазии шейки матки, носительства ВПЧ и кондиломатоза по сравнению с пациентками с нормопролактинемией [32]. При этом многими исследователями иммуногистохимическим методом были выявлены следы пролактина как в здоровых, так и злокачественных клетках шейки матки [31]. В работе тайских исследователей [23] было показано, что гиперпролактинемия (в большей степени через рецепторы к пролактину и в меньшей — за счет аутокринной регуляции) может способствовать пролиферации в шейке раковых клеток. В исследовании М. Y. Yeh, С. T. Hsu [35], в котором участвовали 743 женщины с РШМ, у 229 (30,8%) выявлены повышенные уровни пролактина в сыворотке крови. При хирургическом удалении цервикальной карциномы отмечалась нормализация уровней пролактина. Иммуногистохимический анализ первичной культуры ткани цервикальной карциномы показал наличие пролактина в ее клетках; 22 из 49 секционных препарата карциномы показали цитоплазматическое окрашивание пролактина, в то время как нормальные неизмененные ткани шейки были негативны. Это исследование выявило наличие эктопической продукции пролактина в клетках цервикальной карциномы. Авторы предполагают, что производство пролактина может быть потенциальным маркером ранних, скрытых опухолей, а также одним из компонентов оценки эффективности терапии цервикальной карциномы.

Интересным является случай выявления мелко-клеточной карциномы шейки матки с эктопической секрецией АКТГ у 42-летней пациентки, описанный А. Hashi (1996). При иммунологическом исследовании были обнаружены типичные нейросекреторные гранулы, секретирующие АКТГ и хромогранин. Больной была произведена радикальная гистерэктомия в сочетании с лимфаденэктомией.

Данных о распространенности патологии шейки матки у пациенток с прочей эндокринной патологией (заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, репродуктивной системы) в современной литературе в настоящее время нет.

Однако, поскольку шейка матки является гормональнозависимым органом, очевидно, что частота ее патологии у данной категории больных достаточно высока и, несомненно, требует наблюдения и коррекции при условии компенсации основного заболевания.

В 1947 г. один из крупнейших онкоморфологов М. Ф. Глазунов указал на дисгормональную природу эктопии шейки матки. В 50-х годах XX века Н. Burrows и Е. Horing высказали предположение, что влияние эстрогенов, в том числе в физиологических концентрациях, на опухолевый рост связано с усиленным митогенезом. В начале 60-х годов XX века Н. И. Вольфсон и Р. М. Соколовский в эксперименте на грызунах отчетливо показали способность эктоцервикса дифференцироваться в многослойный плоский эпителий под влиянием эстрогенов и в цилиндрический — под влиянием андрогенов. Созданная ими модель позволила "управлять" под воздействием гормонов "подвижным" эпителием влагища грызунов. Выдвинутое положение подкреплялось данными и о так называемых врожденных эрозиях шейки матки, зависимость которых от гормонального статуса видна чрезвычайно отчетливо.

В 90-х годах XX века опубликованы данные исследований, подтверждающие роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе лейкоплакии шейки матки. Показаны повышение гонадотропной функции гипофиза, нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием содержания эстрадиола, изменения в соотношении дезоксигенированных и оксигенированных форм 17-кетостероидов в сторону увеличения содержания последних. Отмечено прогрессирование степени неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогении. В других исследованиях было показано, что гиперэстрогения способствует развитию РШМ, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли [7].

Роль эндогенных половых стероидов в формировании неопластического процесса шейки матки

Основным звеном, играющим исключительно важную роль в развитии неопластических процессов в так называемых эстрогенчувствительных тканях, в том числе и в эпителии шейки матки, являются эстрогены. Эстрадиол, как известно, один из наиболее активных женских половых гормонов, обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток эпителия шейки матки.

Ферментная система цитохромов Р-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16 α — гидроксистерон (16-ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН) (рис. 4). Первый из них (16 α -

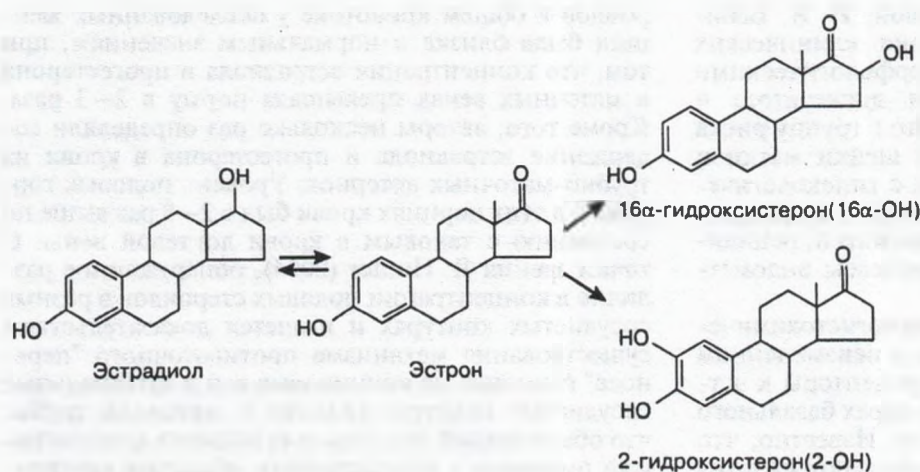


Рис. 4. Основные пути конверсии эстрадиола.

ОН) относится к категории "агрессивных гормонов", вызывающих длительный эффект (есть данные, что 16α-ОН способен образовывать ковалентные связи с рецептором, т. е. необратимо взаимодействовать с ним). Второй метаболит 2-гидроксистерон (2-ОН), обладая умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Давно было отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстрогенчувствительных зонах. Более того, было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16α-ОН, сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. При этом следует отметить, что в норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16α-гидроксистерон (рис. 4).

Таким образом, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Инфицированные кератиноциты человека проявляют пролиферативную активность *in vitro*, но при этом не имеют опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление в культуральную среду экзогенного 16α-ОН превращает клетки в типично раковые. На основании этого становится понятным, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ — необходимое, но недостаточное условие для ракового перерождения. А для формирования необратимой неоплазии необходимы:

- активная экспрессия генов Е6 и Е7 вируса;
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16α-ОН;
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая и завершает процесс перерождения.

Ключевая роль 16α-ОН-стерона в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, подтверждается прямыми исследованиями на клетках как эпителия шейки, так и цервикальной карциномы. По данным некоторых исследований, один из основных путей малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в том, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать

эстрадиол преимущественно в 16α-ОН, который и является прямым активатором экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [4]. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус (через образование агрессивной формы эстрадиола) создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка Е7. В свою очередь онкобелок, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, с другой — блокирует механизмы развития иммунологической защиты [2, 11, 21] (рис. 5, см. на вклейке). Кроме

того, при длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы меняются качественно, становясь более чувствительными к эстрогенам, в то же время обеспечивая селективную активацию определенных генов, что подтверждает гипотезу о так называемой нарушенной рецепторной чувствительности в органах-мишенях у женщин с эндокринопатиями и, в частности, с сахарным диабетом (Григорян О. Р., Анциферов М. Б., 2004 г.).

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста [27].

Исходя из вышеперечисленного, некоторые исследователи выделяют два типа гормонального канцерогенеза: **промоторный и генотоксический**.

Первый из них является в определенном смысле естественным и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко мутагенных) эффектов гормонов.

При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма ведут себя как истинные канцерогены.

По современным представлениям, превращение эстрогенов в катехолэстрогены и последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. Риск перехода промоторного варианта в генотоксический повышается при наложении усиленного гормонального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (например, табачного дыма).

Согласно мнению исследователей, изучающих гиперпластические процессы гормонально зависимых органов женской репродуктивной системы, однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями доброкачественных заболеваний женских половых органов предполагает сходство патогенетических механизмов их развития. Этим, вероятно, и можно объяснить нередкое последовательное выявление указанных патологических состояний в течение жизни женщины.

В исследовании И. И. Фроловой, И. И. Бабиченко (2004) выявлено сочетание клинических проявлений гиперэстрогении с морфологическими изменениями экзоцервикса при дискератозе и CIN. Авторы пришли к выводу, что в группу риска по возникновению лейкоплакии шейки матки и CIN следует включать пациенток с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенией (миома матки, эндометриоз матки, рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия) [16, 17].

Проведенные авторами иммуногистохимические исследования показали, что в неизменном эпителии шейки матки имеются рецепторы к эстрогенам, которые локализируются в ядрах базального и парабазального клеточных слоев. Известно, что клетки этих слоев экзоцервикса обладают митотической активностью, которая увеличивается по мере повышения уровня эстрогенов в крови. При дискератозах шейки матки отмечаются резкое увеличение количества клеток с рецепторами к эстрогенам и их выраженная экспрессия в ядрах клеток, сочетающиеся с гиперплазией клеток парабазального слоя и явлениями акантоза с формированием стромальных сосочковых структур. Учитывая тот факт, что для внедрения ВПЧ нужны именно активно пролиферирующие клетки парабазального эпителиального слоя, количество которых резко увеличивается на фоне гиперэстрогении, данное патологическое состояние следует рассматривать как один из факторов, способствующих формированию неопластических поражений шейки матки [18, 19, 22].

Необходимо отметить, что на современном этапе для лечения дисфункциональных нарушений женской репродуктивной системы зачастую используются гормональные препараты (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты для заместительной гормональной терапии). Гормональные контрацептивы оказывают влияние на различные звенья репродуктивной системы, в том числе и на шейку матки. Однако исследования, посвященные изучению состояния шейки матки в процессе использования КОК, хотя и многочисленны, но весьма разноречивы [19, 22]. Результаты одних исследований свидетельствуют о большом риске диспластических изменений в экзоцервиксе, других — об отсутствии этой связи, третьих — об исчезновении даже диспластических изменений при применении КОК [19, 22]. По-видимому, такая разноречивость связана с различным контингентом обследованных больных, гетерогенностью групп, несоблюдением четких критериев включения и исключения и использованием исследователями различных по составу и дозе экзогенно вводимых половых стероидов.

Наряду с многочисленными сторонниками концепции системной гиперэстрогении, имеются также сторонники локальной или органной гиперэстрогении. Группой ученых во главе с Г. А. Савицким в 2001—2003 гг. были обследованы 600 пациенток, оперированных по поводу миомы матки. В исследовании проводилось сопоставление содержания половых стероидов в крови локтевой и маточных вен. Концентрация основных половых сте-

роидов в общем кровотоке у обследованных женщин была близка к нормальным значениям, при том, что концентрация эстрадиола и прогестерона в маточных венах превышала норму в 2—3 раза. Кроме того, авторы несколько раз определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол. Уровень половых гормонов в этих порциях крови был в 2—8 раз выше по сравнению с таковым в крови локтевой вены. С точки зрения R. Hunter (2004), обнаруженное различие в концентрации половых стероидов в разных сосудистых контурах и является доказательством существования механизма противоточного "переноса" гормонов из яичниковых вен в артериальные сосудистые контуры яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов [26].

Таким образом, многолетние клинические исследования и экспериментальные данные позволяют предположить, что в организме женщины существует относительно независимая субовариальная система регуляции трубно-маточного, в частности гормонального, гомеостаза, связанная с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции [28, 30, 34, 36]. По мнению J. Liehr (2004), источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального и/или внутритканевого метаболизма [12, 13, 26]. А нарушения гормоночувствительности могут выражаться не только сдвигами в числе рецепторных молекул и изменением их пространственной конфигурации, но и особенностями сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов [28].

На современном этапе исследование роли эндокринных факторов в механизме возникновения и развития диспластических процессов шейки матки является перспективным. К сожалению, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе практически не встречаются данные исследований, посвященных изучению развития патологии шейки матки у женщин с заболеваниями желез внутренней секреции.

В связи с вышеперечисленным и учитывая накопленный фактический материал, данное направление, на наш взгляд, представляет собой огромный научный интерес.

Новые возможности первичной профилактики РШМ. Вакцина Гардасил. Перспективы вакцинации

Доказательство того, что РШМ является последствием ВПЧ-инфекции, поставило его в ряд заболеваний потенциально предотвратимых с помощью вакцинации. Это потребовало создания профилактических вакцин против штаммов папилломавируса, которые наиболее часто ассоциируются с развитием злокачественного новообразования; в первую очередь это штаммы типов 16 и 18, доминирующие во всех регионах мира.

Такие вакцины были созданы, причем использовались наиболее иммуногенные вирусные белки,

полученные генно-инженерным способом, превращающиеся в результате самосборки в вирусоподобные частицы, не содержащие ДНК, т. е. неспособные самостоятельно вызвать инфекционный процесс [24, 25, 29].

На основании данных о роли различных типов ВПЧ в этиологии и патогенезе РШМ было отмечено, что двухвалентная вакцина (против ВПЧ типов 16 и 18) способна предотвратить 70,7% всех случаев заболевания [20], квадριвалентная (16, 18, 31, 45) — около 80% случаев рака.

Многообещающие результаты больших рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием девушек-подростков и молодых женщин показали две кандидатные вакцины.

Анализ результатов исследования и последующего 4-летнего наблюдения показал:

— 94,7% эффективность в предотвращении инфицирования;

— 96% эффективность в отношении цервикальной инфекции, персистирующей на протяжении как минимум 6 мес;

— 100% эффективность в отношении цервикальной инфекции, персистирующей на протяжении как минимум 12 мес;

— 95,7% эффективность в отношении развития цитологических нарушений;

— 100% защиту в отношении развития всех степеней CIN.

Кроме того, оказалось, что вакцина может обеспечивать перекрестную защиту у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса.

Основываясь на результатах клинических исследований, две вакцины против ВПЧ были зарегистрированы в США, Канаде, Мексике, Бразилии, странах Европы (Германия, Франция, Австрия) и России — вакцина против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 (Gardasil, MSD) и вакцина против ВПЧ типов 16, 18, содержащая адъювант AS04 (Cervarix, GSK); последняя доступна в России уже с октября 2008 г. Несмотря на положительные результаты клинических исследований вакцины, необходимы дальнейшие разработки, а также сбор и анализ доказательств снижения заболеваемости CIN, изучение экономической эффективности программ массовой иммунизации против ВПЧ, проведение исследований в более старших возрастных группах, так как накопленные за этот период данные позволяют рассматривать вакцинацию как вполне реальный путь борьбы с РШМ [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии: Пер. с нем. — М., 2006.
2. Бебнева Т. Н., Прилепская В. Н. // Consilium medicum. Гинекология. — 2001. — Т. 1, № 3.

3. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб., 2000.
4. Киселев В. И., Ашрафян Л. А., Бударина С. О. // Consilium medicum. Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4.
5. Козаченко В. П. // Соврем. онкол. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 2—4.
6. Коломиец Л. А., Уразова Л. Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. — Томск, 2002.
7. Коханевич Е. В., Ганина К. П., Суменко В. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. — Киев, 1997. — С. 49.
8. Межевитинова Е. А. Репродуктивное здоровье и контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 23.
9. Новик В. И. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 12. — С. 1411—1418.
10. Профилактика рака шейки матки / Кулаков В. И., Паавонен И., Прилепская В. Н. и др. — М., 2007.
11. Русакевич П. С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. — Минск, 1998.
12. Савицкий Г. А. // Вопр. онкол. — 1991. — № 2. — С. 164—169.
13. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб., 2000.
14. Сельков С. А., Веденеева Г. Н., Ришук С. В. // VIII Российский онкологический конгресс Москва, 22—24 ноября 2004. RosOncoWeb.
15. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Белоцерковцева Л. Д. Клиническая кольпоскопия. — М., 2002. — С. 91.
16. Фролова И. И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
17. Фролова И. И. // Вопр. акуш., гин. и перинатол. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 72—86.
18. Anttila T. et al. // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 285, N 1. — P. 47—51.
19. Bernard C., Mouglin C., Madoz L. et al. // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 52. — P. 731—735.
20. Boyd P., Autier P., Bartelink H. et al. // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14. — P. 973—1005.
21. Brinton L. A., Herrero R., Reeves W. S. et al. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 51, N 3. — P. 301—306.
22. Castellsague X. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 15. — P. 1105—1112.
23. Chen C. W., Tsai Y. L., Lien Y. R. // J. Formos Med. Assoc. — 1992. — Vol. 91, N 8. — P. 804—807.
24. Harper D., Franco E., Wheeler C. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 1757—1765.
25. Harper D., Franco E., Wheeler C. et al. // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1247—1255.
26. Hunter R., Cook B., Peyser K. // Eur. J. Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 14, N 4. — P. 225—232.
27. Israels L., Israels E. // Oncologist. — 1999. — Vol. 4, N 4. — P. 332—339.
28. Jeng M.-H., Shupnic M. A., Bender T. P., Santen R. J. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 4164—4174.
29. Koutsky L., Ault K., Wheeler C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1645—1651.
30. Liehr J. G. // Polycycl. Arom Compounds. — 1994. — Vol. 6. — P. 229—239.
31. Macfee M. S., McQueen J., Strayer D. E. // Gynecol. Oncol. — 1987. — Vol. 26, N 3. — P. 314—318.
32. Vishnevskii A. S., Strukov E. L., Novik V. I. et al. // Oncology. — 1994. — Vol. 40, N 1—3. — P. 53—59.
33. Waggoner S. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2217—2225.
34. Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189. — P. 12—19.
35. Yeh M. Y., Hsu C. T., Yu M. H. et al. // Gynecol. Oncol. — 1992. — Vol. 44, N 2. — P. 166—171.
36. Zur Hausen H. // Cancer. — 1994. — Vol. 343. — P. 955—957.

Поступила 21.01.09

Рис. 2. Физическая карта генома ВПЧ.

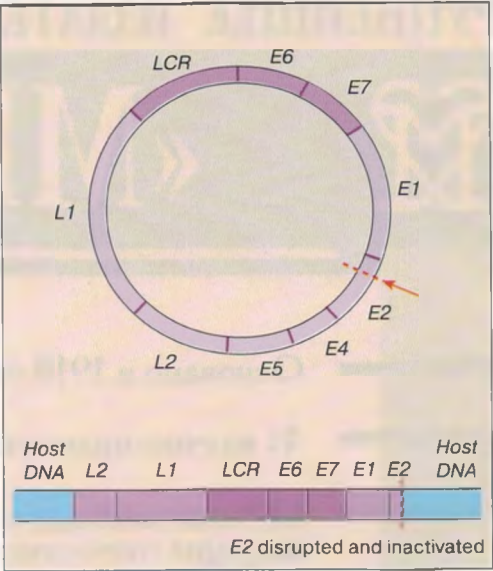


Рис. 3. Расположение вирусного генома внутри клетки.

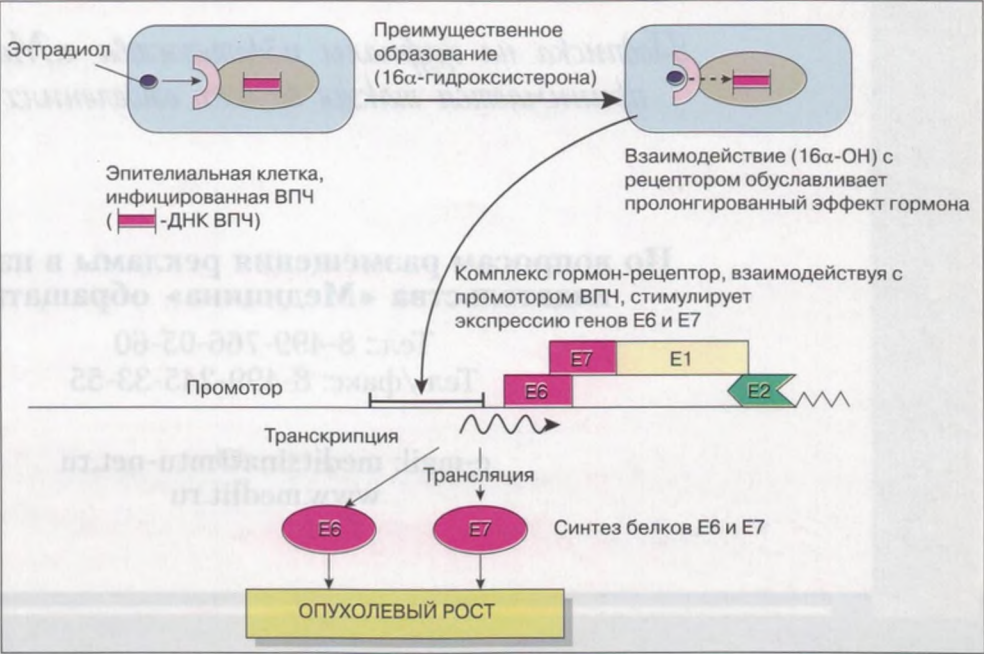
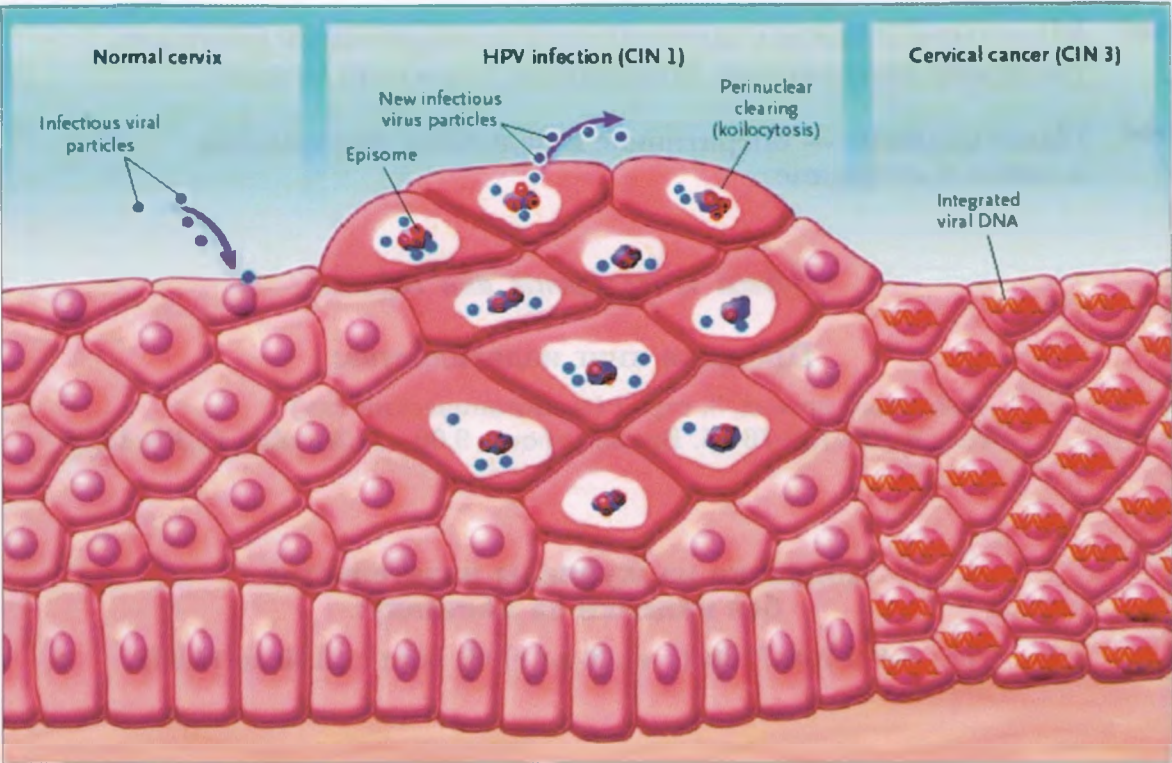


Рис. 5. Порочный круг образования опухолевого роста.