НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ (СКРИНИНГА) ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Д.Г. ЗАРИДЗЕ[1], И.С. СТИЛИДИ[2], А.Ф. МУКЕРИЯ[3]
[1,2,3] ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, Россия

УДК: 614.2 ***DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-4-15-23***

Аннотация

Получены неопровержимые научные данные эффективности вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ). В рандомизированных клинических исследованиях показано, что все три вакцины: двухвалентная (CERVARIX), четырехвалентная (GARDASIL) и девятивалентная (GARDASIL9) предотвращают распространение инфекции и развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН 1–3), рака in situ и инвазивного рака шейки матки (РШМ). Результаты клинических исследований получили подтверждение на практике, в реальной жизни, в странах, где вакцинацию против ВПЧ включили в национальный календарь иммунизации более 15 лет назад и в 2006–2008 годах начали прививать 12–13 летних девочек, а через несколько лет и мальчиков. Долгосрочные наблюдения за когортами женщин показали, что ВПЧ-вакцинация безопасна.

В 2020 году Генеральный директор ВОЗ объявил о начале реализации эпохальной инициативы и официально представил стратегию по элиминации РШМ как проблемы общественного здоровья. Документ включает промежуточные цели на 2030 г.: вакцинация 90% девочек до достижения 15-летнего возраста, скрининг, основанный на ВПЧ ДНК-тестировании 70% женщин в возрасте 35 и 45 лет, адекватное лечение 90% женщин с патологией шейки матки, выявленной при скрининге, лечение 90% женщин с диагнозом предрака и рака шейки матки. Под элиминацией РШМ ВОЗ подразумевает снижение заболеваемости до 4 случаев на 100 000 женщин, т.е. до уровня редкой болезни. Эта цель будет достигнута странами, которые начали вакцинацию девочек 15 лет назад, в 2006–08 годах. В России заболеваемость РШМ растет и прогнозируется дальнейший ее рост. Стандартизованный по мировому стандартному населению показатель на 100000 женского населения вырос с 10,2 в 1993 году до 16,1 в 2018 г. В 2030 году он достигнет 20 на 100 000 женского населения.

Вакцинация против ВПЧ и скрининг изменят направление тренда от роста к снижению и сохранят несколько сотен тысяч жизней.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), вирус папилломы человека (ВПЧ), заболеваемость, смертность, профилактика, вакцинация, скрининг, прогноз.

Для цитирования: Заридзе Д.Г., Стилиди И.С., Мукерия А.Ф. Научное обоснование эффективности первичной и вторичной (скрининга) профилактики рака шейки матки // Общественное здоровье. 2022, 2(4):15–23. DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-4-15-23.

Контактная информация: Заридзе Давид Георгиевич, e-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию: 21.12.2021. ***Статья принята к печати:*** 02.02.2022. ***Дата публикации:*** 07.11.2022.

UDC: 614.2 ***DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-4-15-23***

SCIENTIFIC EVIDENCE FOR THE EFFECTIVENESS OF PRIMARY AND SECONDARY (SCREENING) PREVENTION OF CERVICAL CANCER

D.G. Zaridze[1], I.S. Stilidi[2], A.F. Mukeria[3]
[1,2,3] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.

Abstract

The evidence of HPV vaccination effectiveness is overwhelming. The randomized clinical trials showed that all three vaccines currently in use, bivalent (CERVARIX), quadrivalent (GARDASIL) and nanvalent (GARDASIL9) effectively prevent HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1–3 and invasive cervical cancer. The results of clinical trials have been confirmed by real life evidence – population data from countries were vaccination of 12–13 girls

© Д.Г. Заридзе, И.С. Стилиди, А.Ф. Мукерия, 2022 г.

started in 2006–08. HPV vaccination is safe. This is proven by long term follow up of the cohorts of vaccinated women. In 2020 the WHO Director-General has issued a call for action to eliminate cervical cancer as a public health problem. The document includes the interim targets for 2030: vaccination of 90% of girls by 15 years; HPV testing based screening at age 35 and 45 of 70% of women; treatment of 90% of women with screening detected cervical pathology; treatment of 90% of women with precancerous lesions and cancer of the cervix. Under elimination of cervical cancer WHO means the decrease in its incidence down to 4 cases per 100 000 population. This goal will be achieved by 2030 in countries that started HPV vaccination 15 years ago in 2006–2007.
In Russia incidence of cervical cancer is on increase since 1993 from 10, 2 to 16, 1 in 2018. It is predicted that the increase will continue and in 2030 the age standardized incidence rate will reach 20 per 100 000 women. HPV vaccination and HPV test based screening will change the direction of the trend from increase to decrease and save several hundreds of lives

Keywords: cervical cancer (CC), human papillomavirus (HPV), morbidity, mortality, prevention, vaccination, screening, prognosis.

For citation: Zaridze D.G., Stilidi I.S., Mukeria A.F. Scientific evidence for the effectiveness of primary and secondary (screening) prevention of cervical cancer // Public health. 2022; 2(4):15–23. DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-4-15-23.

Corresponding author: David G. Zaridze, e-mail: dgzaridze@crc.umos.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

На 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 17 ноября 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с объявлением о начале реализации эпохальной инициативы и официально представила стратегию по ликвидации рака шейки матки (РШМ). В документе отмечается, что наступил момент для реализации амбициозной, согласованной и всеобъемлющей стратегии, направленной на ускорение ликвидации РШМ как проблемы здравоохранения. «Болезнь, которая сейчас представляет собой одну из самых больших неудач мирового общественного здравоохранения, может быть ликвидирована». В Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2030 гг. вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининг РШМ отнесены к «решениям, оптимальным по затратам». В документе предложены целевые показатели для ликвидации РШМ до 2030 г., которые включают охват вакцинацией 90% девочек в возрасте до 15 лет и скрининг РШМ в 35 и 45 лет, т. е. 2 раза в течение жизни женщины. В документе представлена конкретная программа для действий [1].

Возникает вопрос, достаточно ли у ВОЗ оснований для такого заявления и насколько убедительны данные об эффективности вакцинации для профилактики РШМ и других ассоциированных с ВПЧ злокачественных опухолей? На чем основываются рекомендации ВОЗ по скринингу два раза в течение жизни женщины, которые отличаются от предыдущих рекомендаций?

Попробуем ответить на поставленные вопросы. Начнем издалека. Уровень научных доказательств канцерогенности ВПЧ самый высокий и основан на критериях Международного агентства по изучению рака (МАИР). Наряду с ВПЧ высокого риска 16 и 18 типов классифицированы как канцерогенные для человека, т. е. отнесены к группе 1 еще 11 типов: ВПЧ 31, ВПЧ 33, ВПЧ 35, ВПЧ 39, ВПЧ 45, ВПЧ 51, ВПЧ 52, ВПЧ 56, ВПЧ 58, ВПЧ 59 [2, 3].

Персистирующая инфекция ВПЧ является основной причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН 1,2,3) и 97% случаев инвазивного РШМ. Кроме того, ВПЧ – причина многих других форм рака. Однако доля опухолей, непосредственной причиной которых является инфекция ВПЧ, для этих форм рака несколько ниже: 69% для рака вульвы, 75% – рака влагалища, 63% – рака полового члена, 89% – рака ануса у мужчин и 93% рака ануса у женщин, 72% – рака ротоглотки у мужчин и 63% рака ротоглотки у женщин [2, 3].

Для профилактики заражения ВПЧ и, соответственно, РШМ и других опухолей, причиной развития которых являются эти вирусы, созданы и рекомендованы для применения

вакцины: двух-, четырех- и девятивалентная, по количеству вирусов, против которых эта вакцина направлена: Cervarix® – эта вакцина, направленная против 16 и 18 типов ВПЧ, двух вирусов высокого риска, которые вызывают более 70% всех случаев РШМ и еще более высокий процент других генитальных раков. Gardasil® – вакцина, которая направлена против еще двух типов ВПЧ – 6 и 11, которые являются причиной развития 90% генитальных кондилом. Gardasil® 9 предупреждает инфицированность четырьмя вышеперечисленными типами ВПЧ и дополнительно включает защиту от 5 типов, вызывающих другие формы рака [4–6]. В России рекомендованы к использованию Cervarix® и Gardasil®.

В рандомизированных клинических исследованиях с высокой научной достоверностью доказана эффективность этих вакцин для профилактики ЦИН 1–3, карциномы in situ и инвазивного РШМ, и их безопасность. В двух рандомизированных клинических исследованиях эффективности 3 доз четырехвалентной вакцины (GARDASIL), в которые были включены 5500 и 10 000 женщин, с конечной точкой – CIN1,2,3, эффективность вакцинации была 98–100% у ВПЧ наивных женщин и 45–74% у женщин, инфицированных ВПЧ до вакцинации. В рандомизированных исследованиях также доказана эффективность двухвалентной (CERVARIX) и девятивалентных вакцин (GARDASIL9). Двухвалентная вакцина достоверно на 92% снижала заболеваемость ЦИН у женщин, которые были свободны от ВПЧ до вакцинации, и на 42% у всей когорты вакцинированных женщин, включая инфицированных ВПЧ до вакцинации. Результаты в значительной степени зависели от возраста проведения вакцинации. Наибольшая эффективность вакцинации для предотвращения инфекции была отмечена у женщин, вакцинированных в возрасте 12–14 лет [7–10]. Для более детального знакомства с этими исследованиями смотри Заридзе и соавт. (2020) [11].

Прослеживание когорт, входящих в вышеупомянутые клинические исследования, показало, что эффективность двух доз ВПЧ не ниже эффективности трех доз. Для дальнейшего изучения влияния дозы на эффективность вакцинопрофилактики, проведен анализ эффективности двух и одной дозы вакцины, по сравнению с тремя дозами на объединенных данных двух исследований: Costa Rica Vaccine Trial и Patricia. Анализ включал 22 327 женщин, получивших 3 дозы вакцины двухвалентной ВПЧ 16/18 вакцины, 1185 женщин, которые получили две дозы и 543 женщин, получивших одну дозу. В объединенной когорте эффективность вакцины у женщин, получивших три дозы, составила 77·0% (95% ДИ 74·7%–79·1%), две дозы 76·0% (95% ДИ 62·0% to 85·3%) и одну дозу 75·7% (95% ДИ 70·7%–93·7%); разница в эффективности вакцины была статистически незначима (p тренда=0·36). В когорте свободных до вакцинации от ВПЧ инфекции женщин были получены аналогичные результаты. Эффективность вакцины была несколько ниже у женщин, получивших одну дозу 77,5% (95% ДИ 60,9%–97,1%), по сравнению с женщинами, получившими три 81,4% (95% ДИ 78,7%–83,8%) и две дозы 81,2% (95% ДИ 59,5%–92,3%) [12].

Доказана эффективность вакцин в реальной жизни, т.е. в странах, которые начали вакцинировать подростков в 2006–2007 году. Вакцинация предупреждает инфицированность среди вакцинированных, а в популяции стран, где охват вакцинацией был высоким (>70%), имеет место перекрестный иммунитет. Вакцинация предупреждает развитие предраковых заболеваний шейки матки (ЦИН 2–3). Это в равной степени касается всех трех вакцин – Cervarix, Gardasil и Gardasil 9. Вынужденно ограниченный опыт вакцинации в России, в частности в Московской области, подтверждает эффективность четырехвалентной вакцины Gardasil для профилактики предраковых изменений шейки матки [13].

Вакцинация снижает заболеваемость инвазивным РШМ. Первое опубликованное исследование на эту тему основано на данных Финского канцер-регистра и, хотя количество наблюдений в этом исследовании небольшое, мы не имеем право его не осветить. В вакцинированной когорте женщин, которые

наблюдались более 7 лет, не было ни одного случая рака, ассоциированного с ВПЧ, в то время как в когорте невакцинированных женщин диагностировано 8 РШМ, 1 – рак вульвы и 1 рак ротоглотки. Таким образом, эффективность вакцины 100%, хотя 95% ДИ (6–100) достаточно широкий, ввиду малого количества наблюдений [14].

В популяционном регистре Швеции с 2006 по 2017 гг. прослеживались 1 672 983 девочек и женщин в возрасте 10–30 лет. РШМ был диагностирован у 19 иммунизированных четырехвалентной вакциной (Gardasil) и у 538 женщин, не получивших вакцину. Кумулятивная заболеваемость была 47 и 94 на 100 000 женщин, у вакцинированных и невакцинированных женщин, соответственно. Заболеваемость РШМ у вакцинированных до 17 лет женщин была на 88% (ОР = 0,12; 95% ДИ 0,00–0,34) ниже по сравнению с невакцинированными женщинами. У женщин, вакцинированных в возрасте 17–30 лет, эффективность вакцинации была менее выражена: заболеваемость РШМ была на 53% ниже (ОР = 0,47; 95% ДИ 0,27–0, 75), чем у невакцинированных женщин [15].

Согласно опубликованной в декабре 2021 года в журнале Lancet статье, ВПЧ-вакцинация в Англии привела, практически, к полной элиминации РШМ у женщин, рожденных после 1 сентября 1995 года. Рутинная вакцинация двухвалентной вакциной Cervarix девочек, в возрасте 12–13 лет была начата в 2008 году, с дальнейшим подключением 14–18 летних девочек. Анализ показал, что вакцинация привела к снижению заболеваемости РШМ на 34% у женщин, вакцинированных в возрасте 16–18 лет, на 62% – у вакцинированных 14–16 лет и на 87% – у вакцинированных 12–13 лет, по сравнению с невакцинированными женщинами. Аналогичные результаты были получены по эффекту вакцинации на ЦИН 3. Риск развития ЦИН 3 был снижен на 39% (95% CI 36–41) у женщин, получивших вакцину в 16–18 лет, на 75% (72–77) – у вакцинированных в 14–16 лет и на 97% (96–98) – у вакцинированных в возрасте 12–13 лет [16].

Глобальный Комитет по Безопасности Вакцин ВОЗ (2017) считает, что вакцинация против ВПЧ безопасна. С момента лицензирования в 2006 году были применены 270 миллионов доз вакцин против ВПЧ. Анализ данных безопасности вакцин был проведен Комитетом в 2008, 2009, 2013, 2014 и 2015 годах. Комитет изучил данные, которые связывали случаи анафилактического шока и обморочных состояний с ВПЧ-вакцинацией. Комитет показал, что риск анафилактического шока равен 1,7 случаев на 1 миллион доз, а обморочные состояния были расценены как обычная реакция на волнение и страх, предшествующий уколу. Комитет не обнаружил никаких других отрицательных реакций на вакцинацию и заключил, что вакцинация против ВПЧ безопасна. Миф о том, что вакцинация отрицательно влияет на репродуктивную функцию женщин, также развеян. Долгосрочное наблюдение за привитыми женщинами показало, что нет достоверной разницы между контрольной и опытной группой в серьезных побочных эффектах, таких как осложнения беременности, вновь диагностированные хронические заболевания, аутоиммунные болезни, нервные болезни [17].

Эффективность национальных программ ВПЧ-вакцинации подростков превзошла ожидаемые результаты и явилась стимулом для изучения эффективности вакцинации взрослых женщин. Исследования оправдали надежды ученых. Результаты рандомизированных исследований четырех-, двух- и девятивалентной вакцины показали, что эффективность вакцинации 25–55 летних ВПЧ наивных женщин достигает 85–90%, а у инфицированных до вакцинации женщин эффективность вакцинации ниже 50% [18–20]. На основании полученных данных в США одобрено и рекомендовано вакцинирование девятивалентной вакциной женщин и мужчин старшего возраста (27–45 лет) [21].

В 2016 году была сформулирована концепция HPV-FASTER, т.е. ВПЧ-БЫСТРЕЕ, смысл которой заключается в комбинированном эффекте ВПЧ-скрининга и масштабной ВПЧ-вакцинации для предотвращения РШМ среди женщин среднего возраста. Стратегия HPV-FASTER предлагает: продолжать общую плановую вакцинацию девочек 9–14 лет

и увеличивать их охват; расширить приглашение на вакцинацию женщин 25–30 лет; рекомендовать ВПЧ-скрининг и ВПЧ-вакцинацию женщинам 30–45 лет независимо от их ВПЧ-статуса; вовлекать лиц мужского пола в программы плановой вакцинации в возрасте 9–14 лет с расширением охвата до 26 лет там, где это возможно. Внедрение в практику протокола HPV-FASTER приведет к увеличению когорт подростков, вакцинированных до начала половой жизни, что уже полностью учтено всеми национальными руководствами и составными кампании ВОЗ по элиминации РШМ; ВПЧ негативные женщины старше 25 лет будут полностью защищены от всех вакцинных типов ВПЧ, а ВПЧ положительные получат защиту от новых или повторных заражений отличных от исходных вакцинных типов с учетом клинического мониторинга имеющейся патологии. Гендерно-нейтральная вакцинация повысит популяционный иммунитет, защитит мужчин от ВПЧ ассоциированных ЗО и сделает программу более устойчивой к сбоям в условиях, например, чрезвычайной ситуации COVID-19 [22].

Недавно разработана еще более продвинутая концепция, направленная на ускорение ликвидации РШМ – EVEN FASTER – ЕЩЕ БЫТРЕЕ. Она рекомендует использовать показатель репродуктивной способности ВПЧ (или связанных с ним показателей) для определения оптимальных возрастных групп для проведения целевых кампаний по вакцинации и скринингу вместо долгосрочных программ. Предлагается сначала определить оптимальный максимальный возраст для вакцинации против ВПЧ, учитывая вклад каждой возрастной группы в циркуляцию инфекции ВПЧ в популяции, используя базовое репродуктивное число (R0). R0 характеризует степень распространения инфекции в конкретной популяции. R0< 1 свидетельствует о том, что инфекция в конечном итоге исчезнет. R0 определяется рядом зависимых факторов, например, сексуальным поведением, которое, в свою очередь, регулируется региональными социальными нормами. Одноразовая расширенная догоняющая (невакцинированных) ВПЧ вакцинация в когортах рождения с R0 > 1 легко осуществима. Вакцинация – эффективный способ снизить R0 ниже 1 [23].

Стратегия ВОЗ под ликвидацией РШМ подразумевает снижение к 2030 г. заболеваемости этой формой рака до уровня редких опухолей, а именно до 4 случаев на 100 000 женского населения. Эта цель будет достигнута странами, которые включили ВПЧ-вакцинацию в национальный календарь иммунизации в 2006–2008 годах, а именно Австралией, Великобританией, Швецией, Финляндией и другими. В Австралии, например, прогнозируется, что в 2030 заболеваемость РШМ будет 4/100 000, а смертность меньше 1/100 000 женского населения. В 110 странах, в которых ВПЧ-вакцинация уже внедрена в практику здравоохранения, снижение заболеваемости до уровня редких опухолей – реальная задача. Это касается и стран с низким и средним уровнем дохода. Цель может быть достигнута к 2065–75 гг. [24, 25].

Учитывая, что ВПЧ-вакцинация подростков может повлиять на заболеваемость и смертность от РШМ и других ассоциированных с ВПЧ раков не раньше, чем через 20–25 лет после ее начала, обязательным компонентом программы ликвидации РШМ должен быть скрининг в 35 и 45 лет, т.е. 2 раза в течение жизни женщины, с использованием HPV-тестирования как первичного скрининг-теста. Тестирование на ВПЧ отличается очень высокой чувствительностью и высокой прогностичностью отрицательного результата, а это означает, что женщинам с отрицательным тестом проходить следующее обследование в течение 7–10 лет не требуется. Чувствительность ВПЧ-тестирования по данным, полученным в США и некоторых Европейских странах, равна 96%, в то время как чувствительность цитологического исследования почти в 2 раза ниже и равна 56%. При этом специфичность методов, практически одинаковая и равна 91% и 96% соответственно. Анализ Европейских рандомизированных исследований показал статистически достоверное преимущество ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием для

выявления ЦИН 3+ [26]. Учитывая высокую эффективность ВПЧ тестирования, в идеале страны должны перейти к выявлению ВПЧ в качестве основного метода скрининга РШМ с последующим цитологическим исследованием мазков у женщин с положительным ВПЧ-тестом. Для оценки состояния и ведения пациенток, имеющих положительный результат теста на ВПЧ, разработаны научно обоснованные стратегии [1, 27].

Новые рекомендации ВОЗ по скринингу РШМ отдают предпочтения методу тестирования на ВПЧ ДНК, по сравнению с цитологическим исследованием (PAP-тест), на основании того, что этот метод выявляет ВПЧ высокого риска, которые являются причиной РШМ. Кроме того, ВПЧ ДНК-тестирование – объективный метод, исключающий ошибки при интерпретации результатов. ВПЧ ДНК-тест проще для применения и, что самое главное, он предотвращает развитие большего числа предрака и РШМ и сохраняет больше жизней, чем PAP-тест. ВПЧ ДНК-тест более эффективен при исследовании мазков, полученных самими женщинами, и этот метод взятия мазков получает все большее предпочтение у женщин и, соответственно, большее распространение. Очень существенно, что цитологическому исследованию подвергаются только ВПЧ положительные женщины, т. е. не более 30–40% женщин, проходящих скрининг. И, наконец, ВПЧ ДНК-тестирование экономически более эффективно (cost-effective) в качестве первичного теста, чем цитологический метод [28].

В 2020 г. опубликованы работы, в которых прогнозируется заболеваемость и смертность от РШМ до конца 21 века в результате внедрения стратегии ВОЗ. В статье Brisson et al. [24] представлен прогноз заболеваемости РШМ на 2045 год и достижения цели, поставленной ВОЗ – снижения заболеваемости до 4 случаев на 100 000 населения [24]. В анализ включены страны с низким и среднем уровнем дохода по регионам классификации Всемирного банка. В регионе «Европа и Средняя Азия», где средний показатель заболеваемости РШМ составил в 2020 году 15,7 на 100 000 населения, только вакцинация девочек приведет к снижению к 2045 году заболеваемости до 11,8, т. е. 22,9%; в результате вакцинации + ВПЧ-скрининга 1 раз в жизни к 2045 году заболеваемость РШМ снизится до 8,9 (43,2%); вакцинация + скрининг 2 раза в жизни приведет к снижению заболеваемости РШМ на 51% или до 7,7/100 000. Все страны (100%) этого региона достигнут поставленной ВОЗ цели 4 случаев на 100 000 населения к 2065 году, если они будут следовать рекомендациям ВОЗ, т. е. вакцинации 90% девочек до 15 лет, ВПЧ-скрининга 2 раза в жизни. Менее амбициозная цель – 10 случаев РШМ на 100 000 может быть достигнута этими странами в 2048 году.

Прогноз смертности РШМ, проведенный Canfell et al [25], также показал преимущество вакцинации только девочек, в комбинации со скринингом 1 раз в жизни и эффективным лечением выявленных при скрининге заболеваний шейки матки, по сравнению с только вакцинацией [25]. Только вакцинация снизит смертность к 2030 году на 0,2%, по сравнению с исходной смертностью (status quo). Вакцинация + скрининг 1 раз в жизни и адекватное лечение снижает смертность на 34,7%. Скрининг 2 раза в жизни не меняет результата. К 2070 г. смертность снижается на 76,1% у вакцинированных женщин, вакцинация, совмещенная со скринингом 1 раз в жизни и адекватным лечением, приводит к 94% снижению смертности.

Заболеваемость РШМ в России растет. Стандартизованный по мировому стандартному населению показатель (СПЗ) на 100 000 женского населения вырос на 59% с 10,2 в 1993 году до 16, 1 в 2018 году. Прогнозируется, что заболеваемость в 2030 году достигнет 20,0, т. е. вырастет, по сравнению с 2018 годом на 25%, а по сравнению с 1992 годом – на 100%, т. е. показатель заболеваемости удвоится *(рис. 1)*. Снижение смертности от РШМ с 8,4 в 1968 до 4,8 в 1992 приостановилось. Стандартизованный показатель смертности (СПС) практически не изменился в течение последующих почти 20 лет и составил 5,1 на 100 000 женского населения в 2018 году. По прогнозу смертность от РШМ в России останется

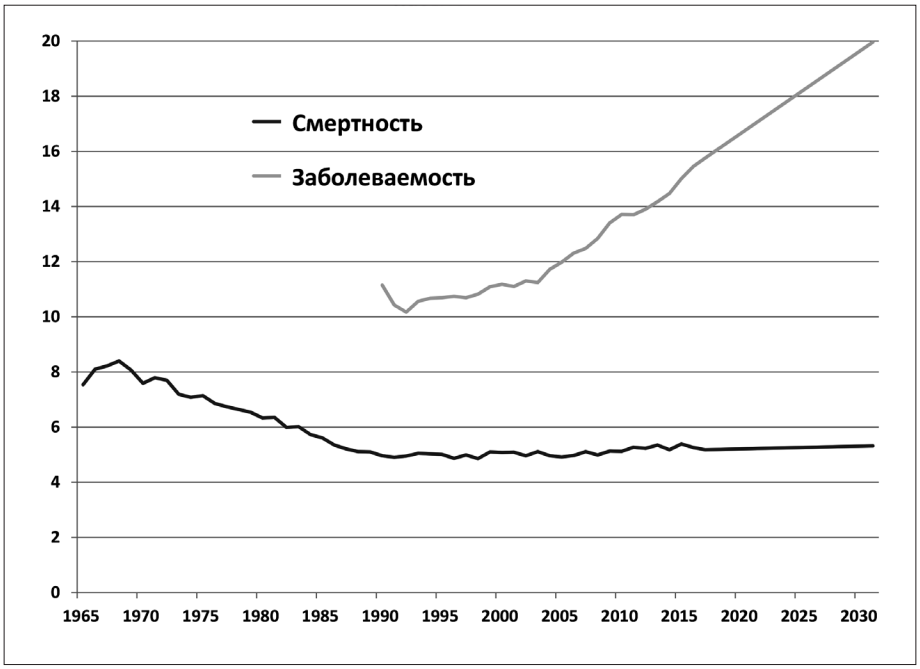

Рис. 1. ***Динамика и прогноз до 2030 г. заболеваемости и смертности от рака шейки матки в России (стандартизованные по мировому стандартному населению показатели на 100 000 женского населения).***

неизмененной, в то время как в большинстве стран мира она будет снижаться. Сравнение СПС от РШМ в России с соответствующими показателями в мире не в нашу пользу. Смертность от РШМ в нашей стране выше, чем в развитых странах, включая наших соседей: Польшу и Венгрию *(рис. 2)*. Детальный анализ заболеваемости и смертности от РШМ представлен в статье Заридзе и соавт. (2020) [29].

По прогнозам, проведенным Международным агентством по изучению рака, из 8 млн. девочек, рожденных в России в 2005–2014 гг., РШМ заболеют 130 000, умрут около 40 000. Вакцинация против ВПЧ может предотвратить 80–90%, т.е. 105 000–120 000 случаев РШМ только в этой когорте [30]. Однако учитывая, что этот прогноз основан на заболеваемости в 2018 г. и не принимает в расчет рост заболеваемости – прогнозируемое цифры заболевания, смерти и потенциально предотвратимых случаев РШМ занижены.

На основании представленных научных данных можно заключить, что эффективность вакцинопрофилактики РШМ доказана на самом высоком уровне достоверности. В связи с этим становится очевидной необходимость как можно более оперативного решения вопроса организации массовой ВПЧ-вакцинации подростков обоих полов в возрасте 9–14 лет и скрининга, основанного на ВПЧ ДНК-тестировании 2 раза в течение жизни, в 35 и 45 лет. Подобная мера позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки и других онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

РШМ – болезнь молодых женщин. Рост заболеваемости и смертности от РШМ, в первую очередь, серьезно отразится на репродуктивном потенциале нескольких поколений молодых женщин в течение всего 21 века, а, соответственно, на демографической структуре населения России. Вакцинация против ВПЧ и скрининг изменят направление тренда от роста к снижению и сохранят несколько сотен тысяч жизней.

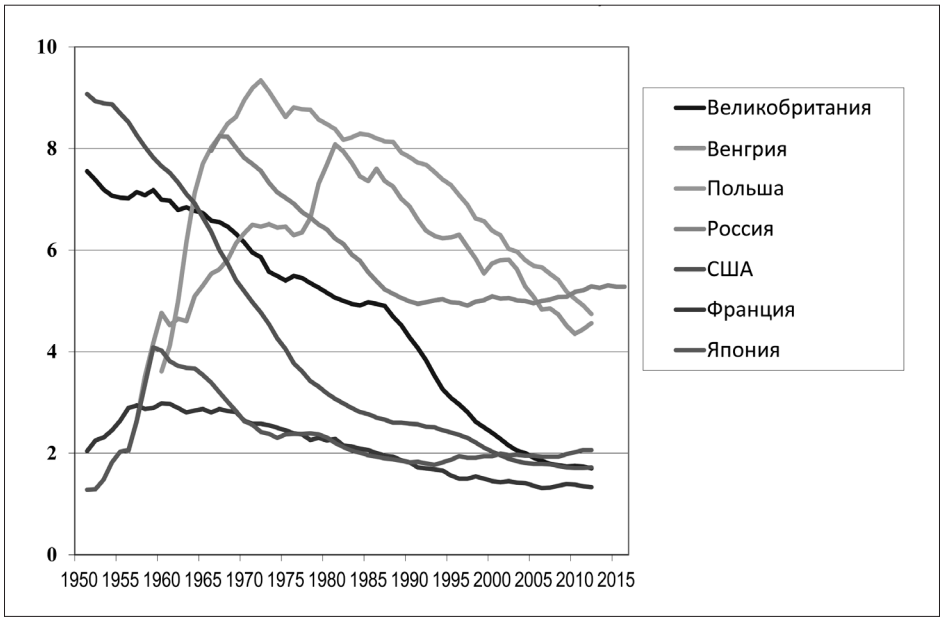

Рис. 2. ***Динамика смертности от рака шейки матки (Стандартизованный по возрасту стандартного мирового населения показатель на 100 000 населения).***

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Cervical cancer elemination initiative. https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – Vol. 64. Lyon, France: IARC Press; 1995. – P. 1–378.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – Vol. 90. – Lyon, France: IARC Press; 2007. – P. 1–636.
4. WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biological. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals – Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
5. WHO. Expanded Program on Immunization (EPI) of the Department of Immunization, Vaccines and Biological. Report of the HPV vaccine delivery meeting: identifying needs for implementation & research – Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.
6. IARC. HPV Working Group. Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France: IARC Press; 2014.
7. *Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Стилиди И.С.* Вакцинация против ВПЧ – наиболее эффективный из известных методов первичной профилактики злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 123–130.
8. *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.
9. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions N Engl J Med– 2007. – Vol. 356. – № 19. – P. 1915–1927.
10. *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.
11. *Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. 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.
12. *Kreimer AR., Struyf F.,* Del Rosario-Raymundo MR. et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – № 7. – P. 775–86.

13. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др.* Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 9–14.
14. *Luostarinen T., Apter D., Dillner J. et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers // Int J Cancer. – 2018. – Vol. 142. – № 10. – P. 2186–2187.
15. *Lei J., Ploner A., Elfström KM. et al.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – № 14. – P. 1340–1348.
16. *Falcaro M., Castañon A., Ndlela B. et al.* The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // Lancet. – 2021. – Vol. 398– № 10316. – P. 2084–2092.
17. Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ – Еженедельный эпидемиологический бюллетень 12 мая 2017 года, № 19, 2017, 92, 241–268 http://www.who.int/wer
18. *Castellsagué X., Muñoz N., Pitisuttithum P. et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age // Br J Cancer. – 2011. – Vol. 105. – № 1. – P. 28–37.
19. *Wheeler C.M., Skinner S.R., Del Rosario-Raymundo M.R. et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study // Lancet Infect Dis. – 2016. – Vol. 16. – № 10. – P. 1154–1168.
20. *Bosch FX., Robles C.* HPV-FASTER: Combined strategies of HPV vaccination and HPV screening towards a one visit for cervical cancer preventive campaigns // Salud Publica Mex. – 2018. – Vol. 60. – № 6. – P. 612–616.
21. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old
22. *Robles C., Pavón M.A., Díaz Sanchís M., Bosch X.* (November 2021). HPV-FASTER: searching for strategies to serve the cervical cancer elimination campaign in COVID-19 times. www.HPVWorld.com, 183.
23. *Dillner J., Elfström M., Baussano I.* (November 2021). The EVEN FASTER concept for cervical cancer elimination. www.HPVWorld.com, 182.
24. *Brisson M., Kim J.J., Canfell K. et al.* Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10224. – P. 575–590.
25. *Canfell K., Kim J.J., Brisson M. et al.* Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10224. – P. 591–603.
26. *Cuzick J., Clavel C., Petry K.U. et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening // Int J Cancer. – 2006. – Vol. 119. – № 5. – P. 1095–1101.
27. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization. – 2020. – P1–52. https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583.
28. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization. 2021.
29. *Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С.* Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированые опухоли в России // Вопросы онкологии. – 2020. – Vol. 66. – № 4. – P. 325–335.
30. *Bonjour M., Charvat H., Franco E.L. et al.* Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis // Lancet Public Health. – 2021. – Vol. 6. – № 7. – P. e510-e521. Published Online April 14, 2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/ABOUT THE AUTORS

Заридзе Давид Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической эпидемиологии, НИИ КО, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, Россия.
David G. Zaridze – D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Clinical Epidemiology, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru. ORCID: 0000-0002-2824-3704. SPIN-code: 9739–1250.

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Россия.
Ivan S. Stilidi – D.Sc (Medicine), Professor, Academician of RAS, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
SPIN-code: 9622–7106.

Ануш Феликсовна Мукерия – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической эпидемиологии, НИИ КО, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России., г. Москва, Россия.
Anush F. Mukeria – D.Sc (Medicine), Senior scientist, , Department of Clinical Epidemiology, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: amukeria@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6847-9295. SPIN-код: 8622–9340.