

Ф.С. Шахтахтинская, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Д.А. Новикова, Н.Е. Ткаченко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Контактная информация:

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: dr.firuza@yandex.ru

Статья поступила: 26.10.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Высокая заболеваемость населения инфекциями, передаваемыми половым путем, привлекает внимание специалистов всех стран в связи с частым развитием осложнений, приводящих к нарушению функции репродуктивной системы. В статье рассматривается одна из актуальных проблем современной медицины — папилломавирусная инфекция, которая по распространенности занимает первое место среди инфекций, передающихся половым путем. От 70 до 80% сексуально активного населения инфицируется в течение жизни вирусом папилломы человека. ВПЧ вызывает широкий спектр онкологических заболеваний репродуктивной системы, включая рак шейки матки, рак вульвы и влагалища, а также рак анального канала и аногенитальные кондиломы, встречающиеся как у мужчин, так и у женщин. Единственным надежным методом профилактики папилломавирусной инфекции является вакцинация. Авторы приводят новые данные в отношении использования квадριвалентной вакцины, в том числе новую схему иммунизации девочек от девяти до четырнадцати лет.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, рак шейки матки, аногенитальная область, профилактика, вакцинация, квадριвалентная вакцина, девочки, подростки.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 74–78)

ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — группа чрезвычайно распространенных и генетически разнородных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителии кожных покровов и слизистых оболочек.

Исторически ВПЧ инфицирует людей на протяжении длительного времени. Бородавки, как на руках, так и подошвенные, были известны еще во времена древних греков и римлян, а наружные аногенитальные кондиломы упоминаются еще в более ранних документах.

С помощью полимеразной цепной реакции удалось выделить ДНК ВПЧ 18 у мумии XVI в. Марии Арагонской (1503–1568 гг.) [1].

Только в начале XXI в. у людей появилась возможность значительно повлиять на распространение ВПЧ. Известный немецкий ученый Харальд цур Хаузен открыл связь между вирусом папилломы человека и развитием онкологических заболеваний, что позволило сфокусироваться на создании вакцин, способных предотвратить ВПЧ-ассоциированные заболевания.

F.S. Shakhtakhtinskaya, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko, D.A. Novikova, N.E. Tkachenko

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Human Papilloma Virus. Prevention of HPV-Associated Diseases

High prevalence of sexually transmitted diseases among the population attracts attention of specialists in all countries due to frequent development of complications resulting in reproductive dysfunction. The article presents one of the urgent issues of modern medicine — papillomavirus infection, which is the most common sexually transmitted disease. 70–80% of the sexually active persons contract human papilloma virus at one point. HPV induces a broad range of oncological reproductive diseases, including cervical, vulvar, vaginal and anal cancer and anogenital condylomae, which are observed both in men and women. The only reliable method of preventing papillomavirus infection is vaccination. The authors present new data on the use of the quadrivalent vaccine, including a new immunization pattern for 9–14-years-old girls.

Key words: papillomavirus infection, human papilloma virus, cervical cancer, anogenital region, prevention, vaccination, quadrivalent vaccine, girls, adolescents.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 74–78)

За свое открытие ученый в 2008 году был удостоен нобелевской премии.

В настоящее время уже в 57 странах мира вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари прививок, причем в 6 странах иммунизация проводится как среди девочек, так и среди мальчиков-подростков [2].

В России в рамках программ развития здравоохранения вакцинацией в счет бюджетных средств охвачены Санкт-Петербург, Москва, Московская область, Сургут, Новосибирск, Оренбург и другие; в остальных городах иммунопрофилактика ВПЧ осуществляется только в платных вакцинальных центрах.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Вирусы папилломы человека, инфицирующие эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, этиологически связаны с развитием патологических изменений шейки матки и, собственно, рака шейки матки, а также аногенитальных бородавок (кондилом) и рецидивирующего респираторного папилломатоза. Помимо этого, ВПЧ ассоциирован с другими злокачественными новообразованиями — плоскоклеточным раком ануса, вульвы, вагины, пениса, а также головы и шеи.

На сегодняшний день описано и хорошо изучено приблизительно 130 различных типов ВПЧ. Еще большее число представителей изучено частично и впоследствии может быть отнесено к новым типам ВПЧ. Приблизительно 30–40 типов возбудителя инфицируют аногенитальную область, из них 15–20, ассоциированных с раком, относят к группе высокого риска и около 10–15, ассоциированных с генитальными кондиломами (бородавками) и другими поражениями доброкачественного характера, — к группе низкого риска.

Доказано, что до 70% случаев рака шейки матки и анального рака вызваны высокоонкогенными ВПЧ 16-го и 18-го типов, а более 90% аногенитальных бородавок — ВПЧ 6 и 11 (рис. 1).

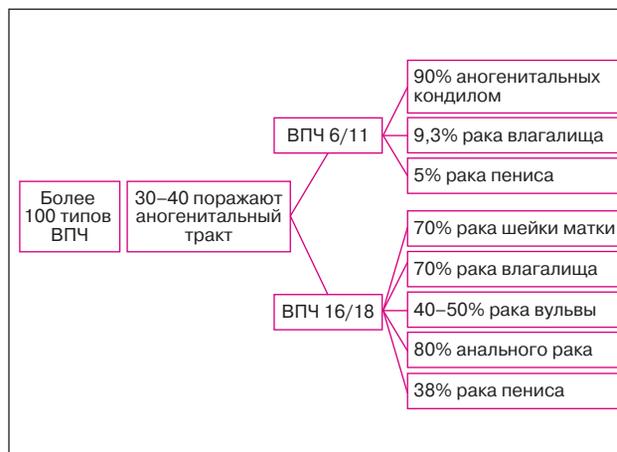
Механизм развития онкологических заболеваний связан с экспрессией протеинов ВПЧ E7 и E6, которые инактивируют белок ретинобластомы и разрушают белок p53, что приводит, соответственно, к неконтролируемому делению клеток и накоплению мутаций в клеточной ДНК [5].

После естественного инфицирования ВПЧ отмечаются низкая скорость сероконверсии и невысокий уровень продукции антител к ВПЧ: как правило, антитела, образующиеся после инфицирования одним типом возбудителя, не предотвращают инфицирование другими типами ВПЧ [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Папилломавирусная инфекция может быть клинически выраженной, протекать субклинически или быть латентной. Инкубационный период составляет в среднем до 3 мес. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной, и интросомальной (интегрированной, «встроенной» в геном клетки) — злокачественной. Клинические проявления инфекции очень вариативны (рис. 2), что связано с поражением эпителия различными серотипами вируса [16].

Рис. 1. Доля 6, 11, 16 и 18-го типов в развитии ВПЧ-ассоциированных заболеваний [3, 4]



Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.

Рис. 2. Распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний в мире [7–15]



Рак шейки матки (РШМ)

РШМ — это вторая (а в некоторых странах первая) по частоте злокачественная опухоль после рака молочной железы, поражающая молодых женщин [17].

Ежегодно в мире диагностируется более 500 тыс. новых случаев цервикального рака, каждые 2 мин одна женщина в мире умирает от рака шейки матки. В России ежедневно от этой болезни погибают 20 женщин [18]. Более 70% всех случаев рака шейки матки как в мире, так и в нашей стране вызвано 16-м и 18-м типом ВПЧ [19]. Удельный вес других типов ВПЧ, по общемировым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет 0,5–5% [20].

Рак вульвы и влагалища

В России эти заболевания составляют до 5% всех случаев рака аногенитальной области, но, к сожалению, данных по заболеваемости и смертности не представлено. ВПЧ 16 и 18 вызывают более 1/3 всех случаев рака вульвы (36%) и более половины всех случаев рака влагалища (58%). Почти каждый десятый случай рака влагалища (9,3%) вызван ВПЧ 6 и 11, которые считаются низкоонкогенными [21].

Анальный рак

Ежегодно в мире регистрируется около 100 000 случаев анального рака, при этом у женщин он встречается в полтора раза чаще, чем у мужчин (прежде всего у гомосексуалистов, но также регистрируются случаи анального рака и у гетеросексуальных мужчин). В исследованиях показано, что анальная ВПЧ-инфекция чаще связана с анальным сексом, хотя возможны другие пути передачи (мануальный, контактный) [12–15].

ВПЧ 16 и 18 вызывают почти 75% всех случаев анального рака. Удельный вес других типов ВПЧ — 0,1–3,5% [22].

Рак полового члена

Рак полового члена плохо выявляется во многих странах мира, в том числе в нашей стране. По оценкам ВОЗ, рак полового члена составляет 0,5% всех онкологических заболеваний у мужчин. Географическая корреляция между случаями рака пениса и цервикального рака, а также соответствие этих двух видов новообразований в женатых парах вызывали предположение об общей этиологии [23]. ВПЧ 16 и 18 вызывают 38% всех случаев рака полового члена, ВПЧ 6 и 11 — 5%, роль других типов этого вируса незначительна [22].

Аногенитальные бородавки (кондиломы)

Более 90% всех случаев аногенитальных бородавок вызваны ВПЧ 6 и 11 [24]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 30 млн случаев аногенитальных бородавок.

В 2012 г. в России было проведено исследование, целью которого было оценить распространенность данной патологии у мужчин и женщин в возрасте 18–60 лет в различных регионах России — от Дальнего Востока до Северо-Запада. Одновременно подобное исследование проводилось и в некоторых других странах. В Российской Федерации в исследовании приняли участие более 100 врачей (акушеры-гинекологи, дерматовенерологи и урологи). Специалистов просили в течение 2 нед вести учет всех пациентов, которые к ним обращались, отмечая долю тех, у кого обнаруживали аногенитальные бородавки. Оказалось, что средний результат обращения по поводу этого заболевания в нашей стране составил 9,2% (максимальная распространенность среди женщин 18–24 лет — 14,5%) [25].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз папилломавирусной инфекции ставится на основании клинических проявлений, гистологического исследования, данных кольпоскопии, определения ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции.

ЛЕЧЕНИЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Наиболее эффективным и перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление измененных тканей проводится на фоне системного лечения. Специфической противовирусной терапии не существует, поэтому проведенное ранее лечение не может защитить от рецидивов заболевания, то есть, по сути, является симптоматическим.

ПРОФИЛАКТИКА

Особое место в первичной профилактике папилломавирусной инфекции занимает применение противовирусных ВПЧ-вакцин.

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются 2 вакцины против ВПЧ-ассоциированных заболеваний четырехвалентная, позволяющая защитить от самых распространенных типов (6, 11, 16, 18), и двухвалентная, защищающая от 16-го и 18-го типов (табл.).

В связи с тем, что первые 5 лет от начала половой жизни относятся к годам максимального риска развития ВПЧ-инфекции, наилучшее время для вакцинации — до первого полового акта и потенциального контакта с ВПЧ.

Бивалентная вакцина Церварикс

(ГлаксосмитКляйн Байолоджиалс, Бельгия).

Клиническая эффективность

- 94,7% в предотвращении инфицирования;
- 96% 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 ВПЧ-инфекции на стадии цитологических нарушений шейки матки;
- 100% защита от ВПЧ-инфекции на стадии CIN1+, CIN2+.

Таблица. Сравнение бивалентной и квадριвалентной вакцин [21, 26]

Вакцины	Квадριвалентная	Бивалентная
Торговое наименование	Гардасил	Церварикс
Типы ВПЧ	6, 11, 16, 18	16, 18
Показание	Для девочек и женщин 9–45 лет Для мальчиков и мужчин 9–26 лет	Для девочек и женщин 9–45 лет
Профилактика	Рак шейки матки Рак вульвы и влагалища Рак анального канала Аногенитальные кондиломы	Рак шейки матки Рак вульвы и влагалища

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.

Показания к применению: профилактика рака шейки матки, вульвы, влагалища у женщин от 9 до 45 лет; профилактика острых и хронических инфекций, вызываемых ВПЧ 16 и 18.

Церварикс вводится внутримышечно, в область дельтовидной мышцы, по 0,5 мл, по схеме 0–1–6 мес. В настоящее время зарегистрирован и 2-дозовый режим вакцинации (0–6 мес).

Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины; реакции повышенной чувствительности на предшествующее введение Церварикса [27].

Имеются некоторые данные о перекрестной защите бивалентной вакцины от ВПЧ 31, 33 и 35-го типов, однако титр антител к невакцинальным штаммам со временем снижается и практически исчезает через 8 лет [28].

Четырехвалентная вакцина Гардасил

(Merck Sharp & Dohme, Нидерланды)

Клиническая эффективность

Эффективность этой вакцины подтверждена крупными международными исследованиями с участием российских центров и приближается к 100% в отношении заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18 (рака и предраковых изменений шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала и генитальных кондилом). Длительность защиты, по результатам проведенных исследований, приближается к 10 годам, однако, полученные свидетельства иммунологической памяти позволяют рассчитывать на длительность защиты пожизненно [27].

В клинических исследованиях четырехвалентной вакцины участвовало 24 358 девочек и женщин от 9 до 45 лет из стран Европы, Северной и Южной Америки, Африки и Азии. Защита вакцинированных от предрака и рака шейки матки составила 98%, от предраковых поражений и рака вульвы и влагалища — 100%, от развития аногенитальных кондилом — 99% [29, 30].

Исследования 3-й фазы проведены и с участием 5300 мальчиков и мужчин в возрасте 16–26 лет, вакцинированных квадριвалентной вакциной против ВПЧ или плацебо. Доказана высокая эффективность вакцины против инфекции ВПЧ 6, 11, 16, 18, достигавшая уровня 90–100% в отношении аногенитальных кондилом, предраковых заболеваний полового члена, поражений наружных половых органов и 78% — в отношении предраковых заболеваний анального канала [27].

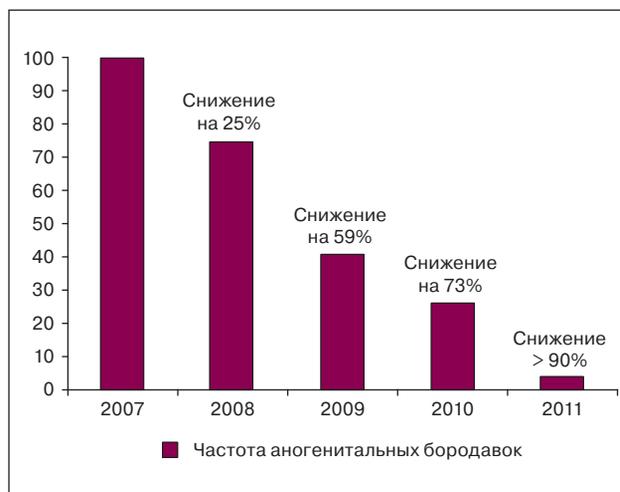
Вакцинация квадριвалентной вакциной проводится по трехдозовой схеме: 0–2–6 мес.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность к компонентам вакцины.

В России двухдозовая схема вакцинации для подростков находится на стадии регистрации.

ВОЗ в рекомендациях по профилактике ВПЧ рекомендует 2-дозовый режим для обеих вакцин при вакцинации подростков 9–14 лет, 3-дозовый — для подростков от 15 лет, а также для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с ВИЧ. Двухдозовый режим вакцинации против ВПЧ был одобрен после оглашения данных о сопоставимом иммунном ответе между двумя и тремя дозами

Рис. 3. Снижение развития аногенитальных бородавок у девочек и женщин до 30 лет (Австралия) [31–34]



вакцин против ВПЧ у подростков до 14 лет. Для всех остальных возрастных групп, по данным клинической эффективности вакцины, рекомендована 3-дозовая схема вакцинации [2].

ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНАЦИИ

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ, и их практическое воздействие со временем продолжает расти, хотя, возможно, в полной мере эффект реализации этих программ отразится на показателях заболевания раком органов половой системы лишь через несколько десятков лет. Сокращение распространенности инфицирования типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и частота образования остроконечных кондилом являются первым показателем эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ, при этом средним и долгосрочным индикатором эффективности программ вакцинации против ВПЧ считаются снижение частоты диспластических поражений тяжелой степени и раковых заболеваний, соответственно, что возможно оценить не ранее чем через 10–20 лет.

Появились данные о результатах массовой иммунизации подростков из стран с высоким уровнем покрытия вакцинацией. Например, в Австралии, где вакцинация девочек-подростков квадριвалентной вакциной с уровнем покрытия 3 дозами > 70% началась в апреле 2007 г., уже через 5 лет было отмечено более чем 90% снижение заболеваний генитальными кондиломами в вакцинированной когорте и значительное снижение патологии шейки матки (рис. 3). Данные показатели — наиболее ранние маркеры эффективности программ вакцинации от ВПЧ — представляют ценность для систем здравоохранения при их оценке. Полученные данные по значительному снижению уровня аногенитальных кондилом в женской популяции способствовали принятию в Австралии в 2013 г. решения включить в программу вакцинации против ВПЧ мальчиков 12–13 лет [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПЧ вызывает широкий спектр онкологических заболеваний репродуктивной системы, включая рак шейки матки, рак вульвы и влагалища, а также рак анального канала и аногенитальные кондиломы. Для защиты от ВПЧ-ассоциированных заболеваний целесообразно вакцинировать девочек и мальчиков в возрасте 12–13 лет до начала половой жизни и потенциального контакта с ВПЧ.

Чтобы получить значимый результат, требуется максимальный охват (не менее 70%), что возможно в рамках реализации региональных программ развития здравоохранения. Вакцинация против ВПЧ позволит косвенно повлиять на такие пункты программ развития здравоохранения регионов, как:

- профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний;
- совершенствование оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи;

- развитие и внедрение инновационных методов профилактики;
- охрана здоровья матери и ребенка.

Учитывая высокую распространенность ВПЧ-инфекции, ее значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности женщин от онкологических заболеваний, становится понятной необходимость решения данной проблемы на государственном уровне. Вакцины могут существенно снизить глобальное бремя ассоциированных с ВПЧ заболеваний.

В тех городах и регионах, где отсутствуют государственные программы иммунизации, педиатрам следует информировать пациентов и их родителей о возможности вакцинации в специализированных центрах для защиты от серьезных последствий ВПЧ-инфекции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при поддержке компании MSD.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Villiers E.-M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.-U., zur Hausen H. Phylogenetic tree containing sequences of 118 papillomavirus types. *Virology*. 2004; 324: 17–24.
2. WHO/IVB Database, as at 29 September 2014.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV infection (fact sheet). URL: cdc.gov/std/hpv/hpv-fact-sheet.pdf. Accessed November 11, 2011.
4. Hampl M. et al. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 1361–1368.
5. Castle P.E., Schiffman M., Herrero R., Hildesheim A., Rodriguez A.C., Bratti M.C. *J Infect Dis*. 2005; 191: 1808–1816.
6. Anhang R., Goodman A., Goldie S.J. CA: A Cancer. *J Clin*. 2004; 54: 248–259.
7. Forman D. et al. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl. 5): F12–23.
8. World Health Organization. URL: http://www.who.int/whr/1995/media_centre/executive_summary1/en/index.htm
9. Greer C.E. et al. *J Clin Microbiol*. 1995; 33: 2058–2063.
10. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals, 2007. World Health Organization website. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf
11. Health Protection Agency (HPA). *Health Protect Rep*. 2012; 6: 9–15. URL: <http://www.hpa.org.uk/HPR/archives/2012/hpr2212.pdf>.
12. Palefsky J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998; 23: 15–18.
13. Palefsky J.M. et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001; 183 (3): 383–91.
14. Xi L.F. et al. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res*. 1998; 58 (17): 3839–44.
15. Critchlow C.W. et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS*. 1998; 12 (10): 1177–84.
16. Асламазян Л.К., Намазова Л.С. Генитальные кондиломы. Распространенность, этиология, лечение и профилактика. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (5): 14–17.
17. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 55–57.
18. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. Globocan-2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. *IARC CancerBase*. Lyon, France. 2010; 10.
19. Роговская С.И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 1 (62).
20. Globocan-2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Accessed on 09/09/2012.
21. Munoz N., Mendez F., Posso H. et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004; 15: 2077–87.
22. Micali C., Nasca M.K., Innocenzi O., Schwartz R.A. Penile cancer. *J At Acad Dermatol*. 2006; 54 (3): 369–91.
23. Brown D.R. et al. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 3316–3322.
24. Гомберг М.А. Причин достаточно. *Медицинский вестник. ПедиатрЪ*. 2014.
25. Инструкция по применению препарата Церварикс.
26. Инструкция по применению препарата Гардасил.
27. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2014. Москва: ПедиатрЪ. 2014.
28. Brown D. The clinical impact of cross-protection to non-vaccine HPV types. Presented at: 27th International Papillomavirus Conference; September 17–22, 2011. Berlin, Germany. 2011. Abstract P-18.13.
29. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*. 2007; 369: 1861–68.
30. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*. 2010; 340: 3493.
31. Garland S.M. The Australian Experience With the Human Papillomavirus Vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2014; 36 (1).
32. Donovan B. et al. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 39–44.
33. Grulich A.E. et al. IPV 2011. Berlin. 2011. Abstract O-04.01.
34. Read T et al. *Sex Transm Infect*. 2011; 87 (7): 544–7.
35. Fairley et al. *Sex Transm Infect*. 2009; 85: 499–502 .