

¹ Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области на базе ГБУЗ «Долгопрудненская центральная городская больница»

⁵ Национальный хирургический центр им. Н.И. Пирогова

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных подростков и молодых девушек

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, П.О. Никифорова⁵, О.С. Корягина⁶, И.Н. Ковшова⁶, А.М. Альмяшева⁶

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Корягина О.С. и др. Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных подростков и молодых девушек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 40–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-40-43

Некоторые типы вируса папилломы человека (ВПЧ) становятся причиной различных заболеваний, в том числе онкологических. Основной путь передачи ВПЧ – незащищенный сексуальный контакт, особенно среди молодых девушек и подростков, которые недостаточно осведомлены о методах контрацепции и рисках заболеваний, передаваемых половым путем. Сексуально активные подростки и молодые девушки составляют группу высокого риска заражения ВПЧ. По результатам анализа литературных источников установлена связь между персистенцией ВПЧ и развитием неоплазий, а впоследствии рака шейки матки. Именно поэтому приоритетным направлением должна быть ранняя профилактика инфекции, обусловленной ВПЧ, в том числе вакцинация, среди подростков.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вакцинация, сексуально активные подростки

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается наиболее распространенной инфекцией, передаваемой при незащищенном половом контакте [1]. Длительно персистирующая папилломавирусная инфекция – основной фактор прогрессирования неоплазий и ведущая причина смерти от рака среди женщин во всем мире [2, 3]. Частота встречаемости ВПЧ в некоторых популяциях достигает 82% [4].

В настоящее время ВПЧ классифицируют по степени онкогенности. Некоторые типы вируса ассоциируются с возникновением бородавок, половых кондилом, папилломатоза гортани, а также рака шейки матки (РШМ), полового члена, прямой кишки и т.д. ВПЧ может негативно влиять на репродуктивный потенциал женщин, в том числе

на привычное невынашивание, перинатальные потери на ранних сроках, патологические изменения в плаценте, преждевременное излитие околоплодных вод [5–7].

Главным этиологическим фактором развития РШМ является ВПЧ высокоонкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-го типов [8, 9]. По данным разных авторов, высокоонкогенные типы ВПЧ являются причиной развития РШМ в 90,7–99,7% случаев [10, 11].

Высокоонкогенные типы ВПЧ оказывают трансформирующее воздействие на клетки эпителия, потенцируя развитие рака. При попадании в организм вирус инфицирует базальный слой эпителия, зону перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [12]. Высокая частота инфицирования ВПЧ девушек в раннем возрасте связана

с повышенным уровнем пролиферативной активности эпителия шейки матки, что является причиной его высокой тропности к ВПЧ-инфекции [13]. Основные факторы риска заражения ВПЧ связаны с сексуальной активностью [14]. По данным зарубежных авторов, средний возраст начала сексуальной жизни у юношей – 16–17 лет, у девушек – 17–18 лет. При этом треть девушек не используют барьерные методы контрацепции при первом сексуальном контакте [15]. Не случайно сексуально активные подростки и молодые девушки составляют группу высокого риска заражения ВПЧ. Указанная возрастная категория должна стать приоритетной для проведения профилактических мероприятий и вакцинации с целью предупреждения развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и последующего РШМ.

Материал и методы

Был проведен поиск работ (систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования), размещенных в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия в период 1962–2023 гг.

Результаты и обсуждение

Всего выявлено пять исследований-наблюдений, один клинический случай, три метаанализа, четыре систематических обзора.

G. Valasoulis и соавт. изучали влияние сексуального поведения и демографических характеристик на экспрессию биомаркеров, связанных с ВПЧ, в популяции, прошедшей кольпоскопию с октября 2016 г. по июнь 2017 г. Подтверждена определяющая роль возраста при первом половом акте: чем выше возраст, тем ниже вероятность положительного теста на ВПЧ. Кроме того, за последние десять лет у женщин в возрасте 15–29 лет отмечалось увеличение онкологической заболеваемости в 5,3 раза и смертности в два раза. Это свидетельствует об увеличении инфицирования девушек ВПЧ в раннем возрасте [13, 16].

В исследовании 2022 г. Y. Itarat и соавт. оценивали роль сексуального поведения, в том числе ранних половых контактов и наличия нескольких половых партнеров, в увеличении риска заражения ВПЧ 16-го и 18-го типов. Авторы проанализировали данные женщин, прошедших скрининг РШМ и признанных инфицированными ВПЧ высокого риска. Ранний половой акт определяли как первый половой контакт в возрасте 19 лет или младше. О множественности сексуальных партнеров говорили при наличии более трех сексуальных партнеров в течение жизни. В ходе исследования подтвердилось, что сексуальное поведение связано с повышенным риском заражения ВПЧ 16-го и 18-го типов. Показано также, что раннее начало половой жизни ассоциируется с увеличением риска заражения ВПЧ 16-го типа, а наличие нескольких половых партнеров – с увеличением риска ВПЧ 18-го типа [17].

Е.О. Павленко и О.Ю. Ландина анализировали частоту встречаемости цервикальных поражений у подростков на основании данных жидкостной цитологии и взаимосвязь таких поражений с высокоонкогенными типами ВПЧ [18]. Авторы проанализировали результаты цитологических исследований и данные тестирования на ВПЧ у 173 несовершеннолетних пациенток. При определении частоты встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у подростков со стажем половой жизни свыше трех лет учитывали результаты тестирования всех 173 пациенток.

Показано, что двумя основными типами ВПЧ высокого онкогенного риска, обнаруженными в группах пациенток с отсутствием интраэпителиальных поражений (NILM), являются 16-й – 5 (18,52%) случаев и 18-й – 6 (22,22%) случаев [18]. 70% случаев РШМ ассоциированы с 16-м и 18-м типами ВПЧ [19]. Именно в этой группе необходимы проведение дополнительных диагностических исследований и дальнейшее наблюдение.

При ведении подростков акушером-гинекологом выявлена эффективность жидкостной цитологии с исследованием остаточных образцов биоматериала пациенток на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, поскольку это способствует рациональному формированию групп риска по развитию РШМ [18]. Следует отметить, что исследование проводилось в малочисленной группе подростков.

G. Moog и соавт. изучали связь риска CIN 3-й степени и рака у ВПЧ-положительных девушек в возрасте 21–24 лет с атипичными клетками плоского эпителия неясного значения (ASCUS) и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL) по результатам исследований в клинической практике. Проанализированы базы данных скрининг-тестов и гистологических результатов за пятилетний период (2003–2007). Согласно полученным данным, риск CIN-3 и рака достаточно низок. Авторы предложили рассмотреть возможность ведения женщин в возрасте 21–24 лет с ASCUS и мазками LSIL без немедленной кольпоскопии, как рекомендовано для женщин в возрасте 20 лет и моложе [20]. N. Bhatla и S. Singhal, проанализировав результаты исследования, пришли к выводу, что первичный скрининг РШМ на ВПЧ постепенно вытесняет другие методы скрининга в развитых странах. Данный метод обнаруживает больше поражений CIN-3 при меньших затратах на его проведение. В свою очередь отрицательные результаты способствуют снижению потребности в частоте скрининга у таких пациенток [21].

K.S. Okunade и соавт. подтверждают связь между штаммами высокого онкогенного риска генитального ВПЧ и плоскоклеточным РШМ. Они подчеркивают важность скрининга и профилактики РШМ. Авторы убеждены, что основной стратегией профилактики РШМ должна быть вакцинация подростков до их первого сексуального контакта [22].

По данным M. Arbyn и соавт., в десяти из 26 испытаний (n = 73 428) вакцинация против ВПЧ позволяет предотвратить предраковые состояния шейки матки,

особенно у девочек-подростков и женщин, у которых до вакцинации ВПЧ не обнаруживался [23]. Обновленный систематический обзор и метаанализ M. Drolet и соавт. включал данные 60 млн человек и наблюдения за ними в течение восьми лет после вакцинации. Результаты убедительно свидетельствуют о существенном влиянии программ вакцинации против ВПЧ на инфицирование ВПЧ и CIN2+ среди девочек и женщин. Уровень CIN2+ снизился на 51% среди обследованных в возрасте 15–19 лет и на 31% – среди женщин в возрасте 20–24 лет [24].

T.J. Eun и R.V. Perkins указывают на необходимость профилактики ВПЧ еще в подростковом возрасте, так как заражение высокоонкогенными типами ВПЧ чаще происходит в возрасте от 18 до 26 лет. Вакцинация против ВПЧ до начала половой жизни способна предотвратить ВПЧ-инфекцию, предраковые состояния и РШМ [25].

G.T. Chua и соавт. оценивали влияние вакцинации против ВПЧ на сексуальное поведение подростков и частоту скрининга РШМ среди китайских девушек. Связи между вакцинацией и более рискованным сексуальным поведением подростков не установлено. В исследовании также показано, что чаще вакцинируются девушки из группы риска по РШМ [26].

H. Tanaka и соавт. изучали эффективность вакцинации против ВПЧ среди девушек в возрасте 20–24 года. Исследователи сравнивали результаты цитологического исследования шейки матки у 2425 девушек с вакцинацией и без нее в период с января 2014 г. по октябрь 2016 г. Частота атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (ASCUS) составила 0,242% (1/413) среди вакцинированных женщин и 2,04% (41/2012) среди женщин без вакцинации. Выявлено, что в течение пяти лет после вакцинации

ВПЧ частота аномальных результатов цитологического исследования шейки матки у вакцинированных значительно ниже, чем у невакцинированных [27].

M. Rosa и A. Mohammadi оценивали влияние положительного результата ВПЧ-тестирования на последующее ведение девушек с диагнозом ASCUS. Установлено, что прогностическая ценность положительного теста на ВПЧ составила только 3,5 и 0% для значительной дисплазии и инвазивной карциномы соответственно. Результаты исследования также показали значительное влияние положительного результата ВПЧ-тестирования на тактику ведения пациенток врачами-клиницистами. Авторы убеждены, что ВПЧ-тестирование не должно использоваться для принятия решения о тактике ведения подростков с ASCUS [28].

Российские и зарубежные исследователи указывают на необходимость применения среди сексуально активных подростков и молодых девушек комплекса профилактических мероприятий, включающего вакцинацию, профилактические беседы, постоянное информирование о ВПЧ и способах его передачи, в целях предотвращения неоплазии и РШМ [29, 30].

Заключение

В ряде исследований выявлена связь между ранним началом половой жизни, количеством половых партнеров и риском заражения ВПЧ [13, 16, 17]. Кроме того, подтверждена связь ВПЧ с развитием CIN и РШМ [18–20, 22].

Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят в пользу вакцинации против ВПЧ, поскольку она предотвращает предраковые состояния шейки матки. Наиболее эффективной считается тактика вакцинирования девушек и подростков до их первого сексуального контакта [23–25, 27].

Литература

1. Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш. и др. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. Гинекология. 2023; 25 (1): 17–21.
2. Rahangdale L., Mungo C., O'Connor S., et al. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022; 379: e070115.
3. Petry K.U. HPV and cervical cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2014; 244: 59–62.
4. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2008; 35 (4): 633–643.
5. Бахтияров К.Р., Шукина А.С. Вирус папилломы человека – современный взгляд на проблему. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2017; 19 (12): 37–42.
6. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D., et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (5): 375–385.
7. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В. и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16 (2): 30–36.
8. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. *Руководство для практикующих врачей*. М., 2014; 52–71.
9. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. *Клинические рекомендации*. М., 2020.
10. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (1): 15–22.
11. Muñoz N. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 518–527.
12. Белоцерковцева Л.Д., Майер Ю.И., Харьковская М.Н. Вакцинация подростков против ВПЧ в профилактике рака шейки матки и других вирус-ассоциированных заболеваний вульвы и влагалища. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2010; 2 (5): 91–96.

13. Байрамова Г.Р., Добровольская Д.А., Асатурова А.В. и др. Особенности ведения пациентки молодого возраста с предраковым заболеванием шейки матки. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022; 18 (1): 65–72.
14. Moscicki A.B. Impact of HPV infection in adolescent populations. J. Adolesc. Health. 2005; 37 (6): S3–S9.
15. Crochard A., Luyts D., di Nicola S., Gonçalves M.A. Self-reported sexual debut and behavior in young adults aged 18–24 years in seven European countries: implications for HPV vaccination programs. Gynecol. Oncol. 2009; 115 (3 Suppl): S7–S14.
16. Valasoulis G., Pouliakis A., Michail G., et al. The influence of sexual behavior and demographic characteristics in the expression of HPV-related biomarkers in a colposcopy population of reproductive age Greek women. Biology. 2021; 10 (8): 713.
17. Itarat Y., Kietpeerakool C., Jampathong N., et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. Int. J. Womens Health. 2019; 11: 489–494.
18. Павленко Е.О., Ландина О.Ю. Жидкостная цитология в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии у подростков. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи. 2022; 69–83.
19. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018; 27 (3): 55–64.
20. Moore G., Fetterman B., Cox J.T., et al. Lessons from practice: risk of CIN 3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. J. Low Genit. Tract Dis. 2010; 14 (2): 97–102.
21. Bhatla N., Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 65: 98–108.
22. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. 2020; 40 (5): 602–608.
23. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 5 (5): CD009069.
24. Drolet M., Bénéard É., Pérez N., et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019; 394 (10197): 497–509.
25. Eun T.J., Perkins R.B. Screening for cervical cancer. Med. Clin. 2020; 104 (6): 1063–1078.
26. Chua G.T., Ho F.K., Tung K.T., et al. Sexual behaviors and intention for cervical screening among HPV-vaccinated young Chinese females. Vaccine. 2020; 38 (5): 1025–1031.
27. Tanaka H., Shirasawa H., Shimizu D., et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43 (10): 1597–1601.
28. Rosa M., Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test. Patholog. Res. Int. 2014; 165690.
29. Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18 (1): 97–102.
30. Thanasis I., Lavranos G., Gkogkou P., Paraskevis D. Understanding of young adolescents about HPV infection: how health education can improve vaccination rate. J. Cancer Educ. 2020; 35 (5): 850–859.

The Effect of Highly Oncogenic Human Papillomavirus on the Development of CIN and Breast Cancer in Sexually Active Adolescents and Young Girls

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, P.O. Nikiforova⁵, O.S. Koryagina⁶, I.N. Kovshova⁶, A.M. Almyasheva⁶

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Center for Reproductive Health of Adolescents in the Moscow Region on the basis of the Dolgoprudnenskaya Central City Hospital

⁵ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Some types of human papillomavirus (HPV) cause various diseases, including cancer. The main route of HPV transmission is unprotected sexual contact, especially among young girls and adolescents who are not sufficiently aware of contraceptive methods and the risks of sexually transmitted diseases. Sexually active adolescents and young girls are at high risk of HPV infection. According to the results of the analysis of literary sources, a link has been established between the persistence of HPV and the development of neoplasia, and subsequently cervical cancer. That is why early prevention of HPV infection, including vaccination, among adolescents should be a priority.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, vaccination, sexually active adolescents