



Современная стратегия профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний

На симпозиуме обсуждались достижения и перспективы вакцинации против ВПЧ рекомбинантными поливалентными вакцинами. Были отмечены взаимосвязь и факторы риска развития анальной и цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Приведены данные, подтверждающие эффективность ВПЧ-профилактики этих предраковых состояний четырехвалентной вакциной Гардасил. Представлен опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ-инфекции Гардасилом девочек-подростков в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.



Профессор
В.Н. Прилепская

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой одну из самых распространенных групп вирусов, которым инфицированы более 660 млн человек в мире¹. Как отметила заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ, в акушерстве и гинекологии с ВПЧ

Вакцинация: достижения и перспективы

ассоциирован целый ряд инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

На сегодняшний день насчитывается более 100 типов папилломавирусов, порядка 30–40 из них поражают аногенитальный тракт, а ВПЧ-типы высокого риска способствуют развитию рака аногенитальной области. Среди них следует выделить ВПЧ 16-го и 18-го типов, на долю которых приходится не менее 70% случаев рака шейки матки, 40–50% случаев рака вульвы, 70% случаев рака влагалища, 80% случаев рака анального канала². ВПЧ низкого риска, 6-го и 11-го типов, являются не только причиной 90% случаев аногенитальных кондилом, но и порядка 10% случаев рака влагалища. В России и Восточной Европе преобладающее большинство всех случаев рака шейки матки вызывается ВПЧ 16-го и 18-го типов, реже ВПЧ 31-го и 45-го типов³.

Очевидная связь между ВПЧ-инфекцией и аногенитальным раком привела к созданию профилактических ВПЧ-вакцин. Вакцины против ВПЧ призваны помочь иммунной системе распознать и разрушить вирус на ранней стадии контакта, до проникновения в эпителиоциты, тем самым предотвращая развитие клинических симптомов при инфицировании, и обеспечить элиминацию из организма клеток, пораженных вирусом. С 2008 г. в нашей стране разрешены к применению две вакцины: четырехвалентная ВПЧ 6/11/16/18 типов вакцина (Гардасил) и бивалентная ВПЧ 16/18 типов вакцина (Церварикс). Обе вакцины обеспечивают эффективную защиту против двух наиболее опасных типов вируса – 16-го и 18-го, которые в подавляющем большинстве случаев вызывают тяжелые поражения и рак

¹ Bruni L., Diaz M., Castellsagué X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings // J. Infect. Dis. 2010. Vol. 202. № 12. P. 1789–1799.

² Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers // Vaccine. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. 11–25.

³ Castellsagué X., de Sanjosé S., Aguado T. et al. HPV and cervical cancer in the world // Vaccine. 2007. Vol. 25. Suppl. 3. P. 27–219.



Сателлитный симпозиум компании MSD

гинекология

шейки матки. Четырехвалентная ВПЧ-вакцина отличается более широким диапазоном защиты: защищает от рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, рака анального канала, аногенитальных кондилом. Обе вакцины высокоиммуногенны и имеют хороший профиль безопасности, что обусловлено отсутствием вирусного генома в вакцинах (рекомбинантные). В этой связи осложнений, связанных с вакцинацией, не отмечено. Побочные эффекты, как правило, местные – боль, отек в области инъекции, гиперемия. По мнению экспертов, эффективность обеих вакцин от рака шейки матки одинаково высока и составляет 96–98%. ВПЧ-вакцины максимально проявляют свою эффективность, если введены до сексуального дебюта, и предотвращают заражение при первом половом контакте.

ВПЧ-вакцинация широко применяется во многих странах мира. Ее первые результаты были оценены в Австралии, Новой Зеландии, США, Швеции, Германии, Бельгии. Было отмечено практически 60%-ное снижение частоты аногенитальных кондилом в популяции. Австралия была первой страной, в которой плановая вакцинация против ВПЧ 6/11/16/18 типов четырехвалентной вакциной (Гардасилом) была включена в 2007 г. в национальную программу иммунизации, финансируемую государством. В результате в 2009–2010 гг. были получены данные о снижении частоты генитальных кондилом, а в 2011–2012 гг. – о снижении частоты предраковых поражений генитального тракта. Итоги первых трех лет действия вакцинации против ВПЧ в популяции девушек до 18 лет продемонстрировали снижение частоты цервикальной интраэпителиальной неоплазии II–III степени на 38%⁴. В 2013 г. бы-

ла начата вакцинация против ВПЧ мальчиков, к 2022 г. ожидается снижение предраковых поражений в мужской популяции и заболеваемости раком шейки матки в женской.

В настоящее время утверждена новая схема вакцинации против ВПЧ – двухдозовая вакцинация девочек 9–14 лет с интервалом ноль – шесть месяцев, которая внесена в российскую инструкцию по применению бивалентной вакцины. В раздел показаний к применению включена также новая информация о профилактике предраковых поражений вульвы и влагалища, рака вульвы и влагалища. Решение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о двухдозовой схеме вакцинации против ВПЧ было принято на основании данных иммунобриджинга. Двухдозовый режим вакцинации рекомендован для обеих вакцин против ВПЧ – и бивалентной, и четырехвалентной.

Последние данные из отчета ВОЗ по безопасности ВПЧ-вакцин 2014 г., в котором были проанализированы все поступившие сообщения о серьезных нежелательных явлениях после вакцинации против ВПЧ, показывают отсутствие взаимосвязи между ВПЧ-вакцинацией и аутоиммунными заболеваниями, венозной тромбоэмболией, параличом, судорогами, рассеянным склерозом, анафилактическими реакциями и другими заболеваниями. Кроме того, не доказано повышение риска влияния вакцин на течение и исходы беременности⁵.

Международные медицинские организации: ВОЗ, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA), Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for

Disease Control and Prevention – CDC), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency), Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control) – пришли к консенсусу по безопасности применения вакцин. Так, на сегодняшний день, по данным проводимых надзорных детальных исследований, у мужчин и женщин не выявлено проблем со здоровьем при введении четырехвалентной вакцины против ВПЧ. Рекомендовано продолжить мониторинг показателей безопасности вакцин для обоих полов в дальнейшем. Международными организациями (FDA, CDC) также был составлен регистр беременных. В течение шести лет (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г.) осуществлялось наблюдение в пострегистрационный период за девушками, получившими вакцину Гардасил в США, Канаде и Франции. В итоге наблюдение было прекращено вследствие отсутствия различий в исходах беременности в привитой популяции по сравнению с общей. Не было выявлено абсолютно никаких осложнений или побочных реакций у беременных, ранее вакцинированных Гардасилом, по сравнению с теми беременными, которые не получали вакцинацию.

По мнению ведущих специалистов-гинекологов, перспективы вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции напрямую связаны с новой вакциной Гардасил 9, разработанной компанией Merck&Co. Гардасил 9 представляет собой вакцину, содержащую девять антигенов ВПЧ – 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Результаты клинических исследований продемонстрировали 97%-ную эффективность

⁴ Brotherton J.M., Fridman M., May C.L. et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9783. P. 2085–2092.

⁵ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 // Wkly Epidemiol. Rec. 2014. Vol. 89. № 43. P. 465–491.

ВПЧ-вакцины Гардасил 9 в отношении предотвращения предраковых поражений шейки матки, вульвы влагалища и других органов репродуктивной системы, вызываемых семью типами высокого онкогенного риска и двумя типами низкого.

11 декабря 2014 г. FDA одобрило Гардасил 9 по следующим показаниям:

- девушки 9–26 лет – профилактика рака и предраковых поражений шейки матки, анально-

го канала, вульвы, влагалища, а также аногенитальных кондилом;

- мальчики 9–15 лет – профилактика рака и предраковых поражений анального канала, а также аногенитальных кондилом.

«Безусловно, стратегия профилактики рака шейки матки не ограничивается одной вакцинацией, но вакцинация профилактическими рекомбинантными вакцинами является первым и ос-

новым пунктом в этом стратегическом плане. Особое значение имеет также массовый скрининг с применением жидкостной цитологии, биомаркеров, спектрально-цифровых технологий для выявления ранних изменений эпителия шейки матки, влагалища и снижение факторов риска с помощью повышения сексуальной культуры населения, отказа от курения и т.д.», – отметила профессор В.Н. Прилепская, завершая выступление.



Д.м.н.
Н.М. Назарова

По словам старшего научного сотрудника Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, д.м.н. Нисо Мирзоевны НАЗАРОВОЙ, цервикальную и анальную неоплазии объединяет несколько факторов. Во-первых, их возникновение обусловлено высокоонкогенными типами ВПЧ⁶. Во-вторых, несмотря на различные функции, наличие гормонального влияния на эпителий шейки матки и разную микрофлору, анальный и цервикальный каналы имеют схожие эмбриологические, гистологические и патогенетические особенности:

Цервикальная и анальные неоплазии. Есть ли взаимосвязь?

- развиваются из мембраны эмбриологической клоаки и являются местами слияния эндодермальной и эктодермальной тканей;
- имеют область стыка (переходную зону) высокого цилиндрического и многослойного плоского эпителия;
- тонкий (150–200 мкм) многослойный плоский эпителий шейки матки и ануса состоит из четырех слоев клеток и способен к постоянному обновлению за счет непрерывного слущивания поверхностных клеток⁷.

В-третьих, и эпителий, покрывающий шейку матки, и анальный эпителий имеют область стыка, переходную зону и восприимчивы к ВПЧ. В-четвертых, в переходной зоне и анального эпителия, и эпителия шейки матки в норме наблюдаются процессы плоскоклеточной неоплазии, а диспластические изменения в первую очередь связаны с ВПЧ-инфекцией. Анальному раку предшествует анальная интраэпителиальная неоплазия, так же как раку шейки матки – цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Следовательно, рак анального канала и рак шейки

матки можно считать схожими заболеваниями.

Факторами риска развития анальной интраэпителиальной неоплазии считаются предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, интраэпителиальная неоплазия вульвы и влагалища), анальная ВПЧ-инфекция, остроконечные кондиломы, анальные половые контакты, иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, курение⁸. Согласно данным литературы, анальная интраэпителиальная неоплазия I–III степени выявляется у 12–39% женщин с цервикальной неоплазией, при этом анальная неоплазия легкой и умеренной степени чаще встречается у женщин 19–40 лет, а тяжелой степени – у женщин старше 40 лет. Заболеваемость раком анального канала ежегодно увеличивается на 2–5%, в группе риска пациенты с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями генитальной области⁹.

Н.М. Назарова представила участникам симпозиума предварительные результаты проводимого в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

⁶ De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124. № 7. P. 1626–1636.

⁷ Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases // Vaccine. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F12–23.

⁸ Paletsky J.M., Shiboski S., Moss A.J. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1994. Vol. 7. № 6. P. 599–606.

⁹ Scholefield J.H. Anal intraepithelial neoplasia // Br. J. Surg. 2013. Vol. 86. № 11. P. 1363–1364.



проспективного исследования «Совершенствование методов диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний аногенитальной области». В нем приняли участие 96 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с цервикальными неоплазиями различной степени тяжести. Их состояние оценивалось с помощью клинико-анамнестического, гинекологического исследования, аноскопии, молекулярно-биологических исследований (проведение мультиплексной полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени для 21-го типа ВПЧ, определение экспрессии mРНК различных генов), морфологических методов исследования.

Согласно полученным результатам, у 45,1% пациенток с цервикальной неоплазией различной степени тяжести выявлена ВПЧ-инфекция анальной области. Наиболее часто встречающимися типами ВПЧ в анальной области были 16-й, 31-й (20%), 39-й, 6-й (17,1%), 66-й, 33-й, 53-й, 44-й (14,3%), 52-й, 68-й, 56-й (11,4%) типы. В то же время в цервикальном канале чаще встречались следующие типы ВПЧ: 16-й (40%), 31-й (20%), 33-й (17,8%), 52-й (15,6%), 53-й, 68-й (13,3%), 58-й, 44-й (11,1%).

ВПЧ 66-го типа достоверно чаще определялся в эпителии анального канала (отношение шансов (ОШ) = 7,3 [0,82–66], $p = 0,042$), в то время как в эпителии цервикального канала – ВПЧ 16-го типа (ОШ = 2,7, $p = 0,055$). По мнению Н.М. Назаровой, разная частота выявления типов ВПЧ свидетельствует о различной тропности вируса к эпителии цервикального канала и анальной области. У 23,3% пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией была обнаружена анальная неоплазия различной степени тяжести. В дальнейшем этим пациенткам было рекомендовано наблюдение у проктолога.

На сегодняшний день существуют две стратегии профилактики риска развития анальной и цервикальной неоплазии и, соответственно, рака анального канала и шейки матки. Первая стратегия предусматривает профилактическую вакцинацию с помощью четырехвалентной ВПЧ-вакцины (Гардасил), которая показана не только для защиты от рака шейки матки, вульвы, влагалища, но и анальной неоплазии и рака анального канала. Эффективность четырехвалентной ВПЧ-вакцины в снижении риска развития предраковых поражений анального канала, в том числе у мужчин, до-

казана в плацебоконтролируемых исследованиях¹⁰.

Вторая стратегия основывается на проведении скрининга, однако если для цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака молочной железы методы скрининга апробированы, то рекомендаций по скринингу анальной интраэпителиальной неоплазии, который необходимо проводить не только в женской популяции, но и в мужской, нет.

Резюмируя вышесказанное, Н.М. Назарова констатировала, что причиной анальной интраэпителиальной неоплазии и рака анального канала является ВПЧ-инфекция и сопутствующие факторы риска. Анальный плоскоклеточный рак имеет преинвазивный период, аналогичный раку шейки матки. Успешный скрининг рака шейки матки, а также использование кольпоскопии, вульвовагиноскопии и молекулярно-биологических методов диктуют сегодня необходимость выявления анальной интраэпителиальной неоплазии на ранних стадиях, в первую очередь у групп пациенток высокого риска (цервикальной интраэпителиальной неоплазии, интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища). Исследования в этом направлении продолжаются.

Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ-инфекции

Согласно данным, представленным доцентом кафедры акушерства и гинекологии Сургутского государственного университета, к.м.н. Юлией Игоревной МАЙЕР, в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) официально регистрируемая заболеваемость аногенитальными бородавками составляет порядка 30–50 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость раком шейки мат-

ки – 14,9 на 100 тыс. населения. Ежегодно в регионе регистрируется 10–20 случаев рака вульвы и влагалища, 30 случаев рака анального канала. Рак шейки матки занимает второе место в структуре злокачественных новообразований женщин округа и первое место в возрастной категории до 30 лет, а летальность уже на первом году установления диагноза достигает 31%. Ежегодно из регионального бюджета тратится около



К.м.н.
Ю.И. Майер

¹⁰ Paletsky J.M., Giuliano A.R., Goldstone S. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 17. P. 1576–1585.

В 2008 г. в ХМАО – Югре стартовала программа вакцинации против ВПЧ девочек 12 лет четырехвалентной вакциной, которая предоставляет широкий спектр защиты. Планируем продолжить программу вакцинации на постоянной основе с включением в нее мальчиков 12–14 лет

30 млн рублей на лечение впервые установленных случаев рака шейки матки.

На сегодняшний день в ХМАО – Югре внедрены две стратегии профилактики рака шейки матки: стратегия первичной профилактики с помощью вакцинации четырехвалентной ВПЧ-вакциной и стратегия ранней диагностики, включающая жидкостную цитологию цервикальных мазков и тестирование на онкогенные типы ВПЧ с определением вирусной нагрузки. Оценка распространенности ВПЧ-инфекции в регионе показала наличие ВПЧ-инфекции у 60% девушек 17–18 лет, живущих половой жизнью. «По данным анонимного анкетирования, которое проводилось среди учащихся вузов, колледжей и старшекласников округа, средний возраст начала половой жизни современной девушки составил 15,8 лет, а к 17 годам уже половина девушек имели активные сексуальные отношения. При этом только 44% девочек использовали какие-либо методы контрацепции при первом половом контакте», – констатировала Ю.И. Майер.

Результаты скрининга на генитальную инфекцию продемонстрировали высокую частоту инфицирования ВПЧ (52,7%), уреаплазмами (46,5%), микоплазмами (18,4%), а также хламидиями (6,2%) и кандидами (8,2%). Важно отметить, что 34,7% девушек были инфицированы онкогенными типами ВПЧ. Кольпоскопическая картина была представлена экто-

пией шейки матки (70,4%), хроническим цервицитом (37,8%), лейкоплакией (22,6%), цервикальной интраэпителиальной неоплазией I–II степени (21%), остроконечными кондиломами (13,6%).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ основной возраст для вакцинации против ВПЧ – 9–13 лет, поскольку профилактические вакцины в большей степени проявляют свою эффективность до встречи с вирусом, следовательно, до начала сексуальной жизни. «В нашем округе мы выбрали возраст 12 лет, решили использовать четырехвалентную вакцину, поскольку она предоставляет широкий спектр защиты, и в 2008 г. в ХМАО – Югре стартовала программа вакцинации против ВПЧ за счет средств регионального бюджета», – пояснила докладчик. В преддверии старта была проделана большая работа по информированию населения, врачей-педиатров, родителей о целях и перспективах программы, разработан текст добровольного согласия с обоснованием необходимости вакцинации, возможных побочных реакций, противопоказаний, определено место проведения вакцинации – школьные медицинские кабинеты.

Заключение

По данным, представленным на симпозиуме, внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ в национальные и региональные календари иммунизации снижает популяционный онкологический риск и уменьшает риск развития рака шейки матки и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Четырехвалентная вакцина Гардасил обеспечивает высокий уровень защиты от инфекций и заболеваний, ассоциированных с 6-м, 11-м, 16-м и 18-м типами ВПЧ, при хорошем профиле безопасности. Доказано, что вакцинация Гардасилом не оказывает влияния на течение и исход бере-

курс вакцинации состоял из трех доз, которые вводились по стандартной схеме с определенными интервалами в течение шести месяцев. Максимальный охват вакцинацией против ВПЧ пришелся на 2013–2014 гг., в течение которых предполагалось привить 3741 12-летнюю девочку.

По итогам 2014 г. первую аппликацию получили 3459 (99,7%) девочек, вторую аппликацию – 3433 (99,0%), третью аппликацию – 3353 (96,6%) девочки. В проведении вакцинации против ВПЧ принимали участие 27 медицинских организаций из 21 муниципального образования.

В ближайшее время в округе планируется создание Единого регионального регистра вакцинированных девочек с последующим мониторингом, а также продолжение работы по обеспечению населения надежной и объективной информацией о вакцинации. «Главное же заключается в том, что мы планируем продолжить программу вакцинации в ХМАО – Югре на постоянной основе с включением в нее мальчиков 12–14 лет», – отметила Ю.И. Майер, завершая выступление.

менности. Она предназначена для рутинной вакцинации девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет, мальчиков и мужчин от 9 до 26 лет. В настоящее время по рекомендации ВОЗ внедряется новый двухдозовый режим вакцинации девочек 9–14 лет с интервалом от нуля до шести месяцев с помощью бивалентной и четырехвалентной вакцины. Ожидается, что вакцинация против ВПЧ с помощью четырехвалентной вакцины наряду со скрининговыми программами позволит существенно снизить заболеваемость генитальными кондиломами, генитальной и анальной неоплазией и аногенитальным раком в целом. ☺