

УДК

Эпидемиологические аспекты инфекции вируса папилломы человека и ассоциированных злокачественных новообразований (обзор литературы)

Е.В. Липова¹, Г.Н. Тарасенко², Н.В. Грязева¹

¹Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии (зав. – проф. Е.В. Липова)

ГБОУ ДПО Российская академия последипломного образования

Минздравсоцразвития России;

²кожно-венерологическое отделение (зав. – доц. Г.Н. Тарасенко) ФБУ 3 Центральный

военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского Минобороны России,

Красногорск, Московская область

Несмотря на внедрение инновационных технологий в диагностику, терапию и профилактику, рак шейки матки (РШМ) -- по-прежнему важнейшая медико-социальная проблема как в нашей стране, так и за рубежом. Этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии заболевания была доказана немецким ученым Гарольдом цур Хаузенем, за что ему в 2008 г. была присуждена Нобелевская премия [13]. Отмечен прогрессивный рост показателей заболеваемости РШМ у женщин разных стран мира. Известно, что РШМ занимает второе место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований у женщин. Наиболее часто ВПЧ поражается шейка матки. Согласно данным официальной статистики, около 86% всех случаев РШМ зарегистрированы в развивающихся странах, что составляет 13%

всех злокачественных новообразований у женщин. В большинстве случаев РШМ представлен плоскоклеточным раком, аденокарцинома встречается реже [5].

Особого внимание заслуживает факт выявления заболевания у женщин молодого возраста, до 25 лет, что негативно отражается на репродуктивной функции в дальнейшем. Таким образом, РШМ является одним из серьезных факторов, ухудшающих демографическую ситуацию во всем мире. Так, в нашей стране с 1992 г. регистрируется демографический кризис, с 2010 г. в связи с высокими показателями заболеваемости злокачественными новообразованиями онкология включена в число приоритетных направлений Национального проекта «Здоровье». В соответствии с данными GLOBOCAN (2008), показатели заболеваемости РШМ в РФ составляют 13,3 на 100 000 населения, или 13 708 случаев в год, в Европе – 10,5 на 100 000 женщин, или 54 323 случаев в год, в Америке -- 15,3 на 100 000 женщин, или 80 711 случаев в год. Таким образом, в целом заболеваемость РШМ в мире составляет 15,3 на 100 000 женщин, или 529 828 случаев в год [8]. Если эта тенденция будет сохраняться, к 2050 г. заболеваемость РШМ в мире достигнет 1 млн случаев в год [8] (**рис. 1**).

Установлена этиологическая роль ВПЧ в возникновении РШМ, поэтому изучение данной инфекции входит в число приоритетных задач проекта. Согласно рекомендациям Минздравсоцразвития России и Росстата РФ, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), WHO (World Health Organization), ВПЧ подлежит строгому нозологическому учету. В частности, в РФ приказом Минздрава №286 от 07.12.1993 "О совершенствовании контроля за заболеваниями, передающимися половым путем" введена обязательная статистическая регистрация инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе и аногенитальных бородавок [2]. Однако общей

регистрации папилломавирусной инфекции, включая бессимптомное течение, локализацию, отличную от аногенитальной, не существует.

Обращает внимание тот факт, что за 2003–2007 гг. показатели заболеваемости вирусными инфекциями (ВПЧ и генитальный герпес) возросли (12,8 и 7,3% соответственно) в сравнении с бактериальными инфекциями (ИППП), показатели заболеваемости которыми снизились на 22,5% [17, 18] (**рис. 2, 3**).

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов, реальная заболеваемость аногенитальными бородавками кратно превышает регистрируемые данные официальной статистики, поскольку не все пациенты, особенно социально неадаптированные, в том числе ВИЧ-инфицированные, обращаются за медицинской помощью, кроме того, немало тех, кто предпочитает услуги частных клиник, где заболеваемость не всегда полноценно регистрируют [2].

Как известно, наиболее часто РШМ ассоциирован с ВПЧ 16-го и 18-го типов (ВПЧ-16 и ВПЧ-18), составляя 70,8% РШМ в мире. В Европе на долю ВПЧ-16 приходится 66% РШМ, на долю ВПЧ-18 – 7%, на долю ВПЧ-33 – 6%, в Северной Америке -- 72, 7 и 6% соответственно, в Южной/Центральной Америке 59, 9 и 7% соответственно. В РФ на долю ВПЧ-16 типа приходится 64,6% раков шейки матки, ВПЧ-18 типа-- 9,4%, ВПЧ-45 типа --7,8% [7, 14, 15] (**рис. 4, 5**).

Наиболее значимым достижением в плане борьбы с ВПЧ и, как следствие, с вызываемым им РШМ стало изобретение профилактической вакцины. В 2006 г. впервые в мире была зарегистрирована профилактическая вакцина против ВПЧ – Гардасил® (“Мерк Шарп Доум”), которая защищает от ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-16, ВПЧ-18 ассоциированного РШМ, анального рака, интраэпителиальных неоплазий вульвы и влагалища, аногенитальных кондилом. К 2011 г. Национальные программы

ВПЧ-вакцинации рекомендованы уже в 37 странах, причем в 35 из них финансирование происходит за счет государства, что говорит о высокой эффективности использования данной вакцины. Известно, что оценить реальное снижение заболеваемости РШМ, вульвы, влагалища возможно лишь спустя 10--15 лет после введения вакцинации против ВПЧ в Национальный календарь прививок. Маркерами эффективности служит снижение показателей заболеваемости аногенитальными кондиломами (1--3 года) и интраэпителиальными неоплазиями (5 лет).

Согласно рекомендациям ВОЗ, прививать ВПЧ-вакцину надо подросткам в возрасте 9--14 лет до полового дебюта, т.е. до возможной встречи с вирусом [11]. Однако в некоторых странах мира выделены наверстывающие когорты лиц, после полового дебюта, которые уже могли инфицироваться ВПЧ. Они также вакцинируются за счет государственного или дополнительного финансирования с расчетом на то, что вакцина защитит от тех типов ВПЧ, с которыми еще не успел состояться контакт [11].

В России ВПЧ-вакцинации не входит в Национальный календарь прививок. До сих пор этот вопрос можно решать исключительно на уровне регионов, формируя соответствующие целевые программы. Так, в Московской, Свердловской, Смоленской, Томской и других областях проведены тестовые программы бесплатной вакцинации девочек в возрасте 12--13 лет. В том числе какое-то количество бесплатных доз имеется в Москве и Московской области [1]. В Московской области курация данных проектов находилась в ведении врачей-гинекологов, в Смоленске – педиатров и иммунологов. Организаторы большинства программ признают, что успешно шла вакцинации в тех регионах, где было задействовано Министерство

образования, и проводилась просветительская работа в школах, местных СМИ. В тех регионах, где такой работы не проводили, было большое количество отказов [1].

В США в 1993 г. Omnibus Budget Reconciliation актом создана программа по вакцинации детей (VFC). На вакцинацию детей, которые не в состоянии заплатить, выделяются средства из федерального бюджета. Программа осуществляется при поддержке CDC и включает вакцину против ВПЧ и еще против 17 инфекций, рекомендованных Advisory Committee on Immunization Practices. По данным NIS (National Immunization Survey, США, 2010), к 2010 г. 49% девочек-подростков получили 1 дозу вакцины, а 32% -- рекомендованные 3 дозы. По данным BRESS (Behavioral Risk Factor Surveillance Survey, США, 2010), в среднем больше 80% женщин всех рас в возрасте 18 лет или старше провели скрининг (использование теста Папаниколау (ПАП-тест) самостоятельно).

Благодаря введению скрининговых программ (ПАП-тест), удалось снизить показатель заболеваемости более чем на 75% [12].

В Норвегии и Великобритании программы по вакцинации осуществляются на базе школ, в то время как в Испании, Италии, Германии, Швеции, Греции, Дании, Нидерландах вакцинацию проводят бесплатно на базе клиник; во Франции, Бельгии, Швейцарии – вакцинация платная по желанию; в остальных странах – в соответствии с личной позицией [13].

Таким образом, в большинстве стран Западной Европы существуют программы вакцинации, а в странах Восточной Европы, где выше показатели заболеваемости, подобных программ до настоящего времени нет.

Что касается организации скрининга РШМ, то в Ирландии, Исландии, Великобритании, Нидерландах, Словении, Италии, Венгрии он осуществляется в

рамках национальной программы, в Польше, Латвии, Португалии – организован массово, в Испании, Франции, Греции, Бельгии, Швейцарии, Германии, Австрии – в зависимости от возможностей страны, в остальных странах – в соответствии с личной позицией пациента. В Грузии проводятся эффективные пилотные программы [12].

Показатель заболеваемости РШМ в Англии после введения в 1988 г. программы скрининга снизился с 17 на 100 000 в 1973 г. до 11 на 100 000 населения в 2001 г. Аналогичная ситуация в Финляндии: с 13 на 100 000 в 1950 г. до 4,2 на 100 000 в 2000 г. после введения программы в 1975 г. [12].

Одной из первых стран мира, где была внедрена национальная программа вакцинации, финансируемая государством, стала Австралия (2007). Скрининг на РШМ там осуществляется с 1991 г., 60--86% женщин в возрасте 18--69 лет до настоящего времени проходят его регулярно. В 1980-х годах в Австралии показатель заболеваемости РШМ составлял 13,2 на 100 000 населения, а после внедрения в 1991 г. Национальной программы по цервикальному скринингу к 2002 г. снизился до 6,9 на 100 000 и продолжает снижаться, составив к 2006 г. 4,9 на 100 000 населения [10].

К 2007 г. в этой стране отмечалось снижение заболеваемости РШМ на 50% по сравнению с таковым в 1991 г. Таким образом, в 2007 г. в Австралии на фоне хорошо налаженного скрининга квадривалентная вакцина против ВПЧ была введена в Национальный календарь прививок [9]. Девочки 12--13 лет составили основную вакцинируемую группу, девушки и молодые женщины 13--26 лет -- наверстывающей. Охват вакцинации к марту 2011 г. достиг 80% 1 дозой вакцины, 75% 2 дозами и 70% 3 дозами (максимальный охват был среди девочек 12--13 лет) [10]. Гражданок Австралии вакцинировали за счет государства. Уже к концу 2009 г. появились отчетливые результаты: заболеваемость аногенитальными бородавками у

жительниц Австралии в возрасте 12--26 лет снизилась на 59% [4]. У мужчин молодого возраста также отмечалось снижение показателей заболеваемости аногенитальными бородавками, что говорит о возможности возникновения популяционного иммунитета [6]. Есть данные о том, что к 2009 г. частота возникновения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки высокой степени у девушек моложе 18 лет снизилась на 38% [4].

В Бутане правительством недавно была запущена программа по вакцинации девочек 12--18 лет при содействии Merck Sharp & Dohme, the Australian CC Foundation. В Малайзии функционирует программа вакцинации всех девочек в возрасте 13 лет, а также ПАП-скрининг 3 раза в год [9].

Введенный в странах Латинской Америки в 1990-е годы скрининг на РШМ позволил снизить показатели заболеваемости с 15 на 100 000 населения в 1979 г. до 10 на 100 000 в 2000 г. [16].

Таким образом, охват скринингом на РШМ во всех странах достигает больше 50%. Худшая ситуация в Гватемале, где 50% женщинам никогда не проводили исследование малого таза (WHO, 2003). Практически во всех странах IARC (International Agency for Research on Cancer) и ICO (Institut Català d'Oncologia) проводили исследования, касающиеся ВПЧ-инфекции и РШМ, а также пробные вакцинации [16].

В большинстве стран Латинской Америки хорошо развита вакцинация детей. Доступны программы по вакцинации подростков (12 стран), однако необходимы новые стратегии, для того чтобы охватить всех подростков, поскольку много девочек не учатся в школе. Панама стала первой страной в Латинской Америке, где ввели национальную программу по вакцинации. С 2008 г. вакцинируют всех девочек 11--12

лет на 0, 2 и 6-м месяце на базе школ. Уже около 50% девочек получили 1 дозу, меньше -- 2 дозы. В Перу вакцинацию запустили в феврале 2011 г. Цель -- вакцинировать девочек 10 лет (287 000 девочек в год). В Аргентине функционирует программа Ampliado de Prevencion – PAP -- del Cancer Cervicouterino с октября 2011 г. Цель – вакцинировать девочек 11 лет (382 500 в год), а также информировать мам, провести ПАП-тест перед введением 2-й и 3-й дозы, улучшить информированность взрослых женщин о РШМ. В Мексике (девочкам старше 9 лет), на Каймановых островах (девочкам 11--17 лет) используют вакцину “Гардасил”. В Перу (девочкам 10 лет), Аргентине (11 лет), Панаме (11--12 лет) применяют “Церварикс” [17].

Настороженность в отношении РШМ в Африке низкая. В отдаленных регионах в 2008 г. меньше 5% женщин когда-либо слышали об этом заболевании. Большинство женщин не имеют представления о ВПЧ. ВПЧ-вакцина зарегистрирована в некоторых странах Африки, однако большей части населения об этом неизвестно. Ни в одной стране не существует программ вакцинации. В таких странах, как Уганда, Камерун, вакцинацию проводят за счет пожертвований. Менее 3% женщин Африки когда-либо подвергались скринингу [3].

Однако в целом проводимые в мире программы вакцинации продемонстрировали эффективность и целесообразность. Стало ясно, что максимального эффекта нужно ожидать при вакцинации подростков до полового дебюта, снижение показателей заболеваемости РШМ происходит при этом через 10--15 лет после внедрения вакцинации, маркерами эффективности ВПЧ-вакцинации является снижение показателей заболеваемости аногенитальными бородавками.

Таким образом, проблема своевременной диагностики и эффективной терапии ВПЧ-инфекции до нарушения репродуктивной функции остается весьма актуальной.

Литература

1. Коломиец Л.А. // Медицинская газета. -- 2011. -- № 58. -- С. 4
2. Рыбакова Е.Ю. // Особенности эпидемиологии аногенитального герпеса и аногенитальных бородавок и совершенствование системы эпидемиологического надзора за данными инфекциями в условиях крупного мегаполиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2007.
3. Anorlu R. Cervical Cancer: Prevention and Treatment in Sub-Saharan Africa. The 27th International Papillomavirus Conference, 17--22 Sept., 2011, Germany. – Berlin; 2011. – www.hpv2011.org
4. Brotherton J.M., Fridman M., May C.L. et al. // Lancet. -- 2011. -- Vol. 377, N 9783. – P. 2085–2092.
5. Clifford G., Franceschi S., Diaz M. et al. // Vaccine. -- 2006. -- Vol. 24, suppl. 3. – P. 26-34.
6. Donovan B., Franklin N., Guy R. et al. // Lancet Infect Dis. -- 2011. -- Vol. 11, N1. – P. 39–44.
7. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group // Lancet Oncol. – 2010. – Vol.11, N 11. – P. 1048--1056.
8. Ferlay J. et al. // GLOBOCAN. -- 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2010. – www.hpv2011.org
9. Garland S M. Cervical Cancer and other HPV-related diseases: Asia Oceania perspective // The 27th International Papillomavirus Conference, 17--22 September, 2011, Germany. – Berlin; 2011. – www.hpv2011.org

10. Gertig D.M., Brotherton J.M., Saville M. // Sex. Hlth. -- 2011. – Vol. 8, N2. – P. 171--178.
11. Global and regional profiles immunization profiles // WHO vaccine-preventable diseases monitoring system. – 2010. Global Summary. - www.who.int.
12. Giuliano AR. Prevention of Invasive Cervical Cancer in US: Past, Present and Future, PhD. // The 27th International Papillomavirus Conference, 17--22 September, 2011, Germany. – Berlin; 2011. – www.hpv2011.org
13. Kesic V. Current Status and Perspective of HPV related diseases, screening and vaccination // The 27th International Papillomavirus Conference, 17--22 September, 2011, Germany. – Berlin; 2011. – www.hpv2011.org
14. Kleter B., van Doorn L.J., Schrauwen L. et al. // J. Clin. Microbiol. -- 1999. -- Vol. 37, N8. – P. 2508—2517.
15. Kulmala S.M., Shabalova I.P., Petrovitchev N. et al. // J. Med. Virol. -- 2007. -- Vol. 79, N6. – P. 771--781.
16. Murillo R., Almonte M., Pereira A. et al. // Vaccine. -- 2008. -- Vol. 26, suppl. 11. – P. 37—48.
17. Villa L. Why many Latin-American Women continue to die of cervical cancer // The 27th International Papillomavirus Conference, 17--22 September, 2011, Germany. – Berlin; 2011. – www.hpv2011.org
18. Материалы с сайта www.mednet.ru
19. Материалы с сайта www.demographia.ru

Поступила 19.01.12

Подписи под рисунками

Рис. 1. Показатели заболеваемости раком шейки матки в мире [8].

1 – Северная Америка; 2 – Австралия; 3 – Европа; 4 – РФ; 5 – Южная и Центральная Америка; 6 – Африка.

Рис. 2. Показатели (в %) заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем в России [19].

Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости аногенитальными бородавками в РФ [18].

Рис. 4. Типы вируса папилломы человека, ассоциированные раком шейки матки [8].

Рис. 5. Типы вируса папилломы человека, выделяемые у пациентов с нормальными результатами цитологического исследования [8].

Сведения об авторах:

Липова Е.В. – д-р мед. наук, проф. (kursld@mail.ru); *Тарасенко Г.Н.* – канд. мед. наук, доц., Заслуженный врач РФ (drtarasenko@yandex.ru); *Грязева Н.В.* – врач-интерн (tynrik@yandex.ru).