

Н.М. НАЗАРОВА, д.м.н., В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ И АНАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА:

ОЦЕНКА ПРОГРАММ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

В обзоре рассмотрена роль ВПЧ в развитии предрака и рака аногенитальной области. Представлены современные данные о распространенности цервикальной (CIN) и анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN), ВПЧ-инфекции анальной области среди женщин группы риска (CIN, VIN, VaIN). Рассмотрены методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области. Анализируется литература о важности разработки скрининга AIN у пациенток с CIN, VIN, VaIN. Представлены результаты собственных исследований ВПЧ-инфекции анальной области у пациенток с цервикальными неоплазиями, данные о тропности ВПЧ к эпителию цервикального канала и эпителию анальной области. Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с CIN в цервикальном канале и в анусе является ВПЧ 16 типа. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, в частности CIN, создают риск инфицирования и развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в т. ч. и AIN. В России в настоящее время доступна четырехвалентная вакцина против ВПЧ. И хотя исходно она была создана и применялась для защиты от поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, в настоящее время ее следует рассматривать и в отношении профилактики других видов предрака и рака аногенитальной области, ассоциированных с ВПЧ.

Ключевые слова: анальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, анальный рак, вакцины против ВПЧ и рака шейки матки, влагалища, вульвы и ануса.

N.M. NAZAROVA, MD, V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HUMAN PAPILLOMAVIRUS-ASSOCIATED ANAL AND CERVICAL NEOPLASIA: EVALUATION OF VACCINO-PROPHYLAXIS PROGRAMS
The review examines a role of HPV in the development of pre-cancer and cancer of the anogenital region. It presents the current data on the incidence of cervical (CIN) and anal intraepithelial neoplasia (AIN), the HPV infection of the anal region in women at risk (CIN, VIN, VaIN). Methods for the diagnosis of HPV-associated diseases of the anogenital region are considered. The article reviews the literature on the importance of AIN screening development in patients with CIN, VIN, VaIN. It also provides the results of own studies of HPV infection of the anal region in patients with cervical neoplasias, data on the HPV tropicity to the epithelium of the cervical canal and the anal region.

Type 16 HPV is the dominant type of HPV in patients with CIN in the cervical canal and in the anus. HPV-associated cervical diseases, in particular CIN, create a risk of infection and development of HPV-associated diseases of the anal region, including AIN. A quadrivalent HPV vaccine is now available in Russia. Although initially created and used to protect against injuries to the cervix caused by HPV, it should also be considered for the prevention of other types of HPV-associated anogenital pre-cancer and cancer.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer, anal cancer, HPV and cervical, vaginal, vulva and anus vaccines.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является основным этиологическим фактором развития предрака и рака аногенитальной области. Так, высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) являются причиной 91% случаев рака шейки матки (РШМ) и ануса, 75% – влагалища, 69% – вульвы [1–6]. По результатам исследования, которым было охвачено 100% населения США (2004–2008), было выявлено, что за 1 год

регистрируется более 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака. Ежегодно 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака диагностируется среди женщин, 12 100 – среди мужчин. РШМ является наиболее распространенной формой ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются 470 000 новых случаев РШМ, половина из которых заканчиваются

смертельным исходом [7, 8]. Ряд исследователей предполагают, что тяжелая степень предрака шейки матки в 39% случаев может сочетаться с анальной неоплазией, которая, как правило, не диагностируется и не лечится своевременно, т. к. ВПЧ-ассоциированные заболевания перианальной и анальной области до появления выраженных поражений остаются вне поля зрения как гинеколога, так и проктолога. Результаты статистического исследования в США также показали, что частота анального рака (АР) имеет тенденцию к росту и увеличивается ежегодно на 2%, особенно среди населения с факторами риска, в первую очередь с ВПЧ-ассоциированными поражениями генитальной области (CIN, VIN, VAIN) [9]. Значительное увеличение заболеваемости и смертности от АР наблюдается с 1975 по 2013 г. – выявлено 7060 новых случаев АР, из которых 62% (4430) – женщины в возрасте от 35 до 60 лет [10].

Многолетние исследования «случай – контроль» показали, что у большинства женщин с цервикальными неоплазиями были выявлены ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) [11–16]. Согласно данным С.М. Wheeler (2006), в 9–10% случаев ВПЧ-инфекция развивается в течение нескольких лет, во время которых высока вероятность развития предраковых состояний аногенитальной области. Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы в первую очередь с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями аногенитальной области (шейки матки – CIN, вульвы – VIN, влагалища – VaIN, ануса – AIN) и злокачественными опухолями. Биология этих вирусов широко изучается с позиции возникновения и прогрессирования неопластических процессов.

В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ, из них более 60 поражают аногенитальную область [17]. На основании фенотипической связи с развитием предраковых поражений и рака среди них выделяют типы высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73

и 82) и низкого (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) риска [18]. ВПЧ 26 и 66 типа рассматриваются как факторы возможно высокого риска.

В последние годы предприняты попытки построения классификации на базе полногеномных сиквенсов (табл.) с учетом структуры 6 генов: E6, E7, E1, E2, L2 и L1 [6]. Согласно этим данным, выделяют 3 филогенетических группы: 1) низкого онкогенного риска 1 (α1, α8, α10 и α13); 2) низкого онкогенного риска 2 (α2, α3, α4 и α15); 3) высокого онкогенного риска (α5, α6, α7, α9 и α11).

Ряд исследователей полагают, что для развития ПВИ вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку [19–21].

Как правило, ПВИ протекает годами, в то же время постоянно происходит обновление эпителия путем пролиферации стволовых клеток или подобных клеток в базальном слое. Они продуцируют клетки со способностью к делению и ограниченной пролиферацией, которые постепенно перемещаются к поверхности эпителия. Продолжительность данного процесса гораздо короче, чем жизненного цикла ВПЧ. Основываясь на этом, ученые пришли к выводу, что ВПЧ внедряется в базальные клетки со свойствами стволовых клеток или, в случае с ВПЧ высокого онкогенного риска, такие свойства прививаются другим клеткам, в которые он внедряется. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях, где было доказано, что ВПЧ CRPV (кроличий тип) в основном внедряется в волосяные фолликулы, где находятся эпителиальные стволовые клетки [22]. При поражении шейки матки мишенью ВПЧ являются резервные клетки эпителия шейки матки [23].

В настоящее время наиболее изучены типы ВПЧ, связанные с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ, главным образом ВПЧ 16 и 18 типов. Согласно данным литературы, ВПЧ-16 обнаруживается примерно у 50% пациенток с CIN [4].

Пациентки с наличием ВПЧ высокого риска и дисплазией шейки матки подвержены риску развития анальной интраэпителиальной неоплазии и АР [24, 25]. Женщины с персистенцией ВПЧ-инфекции или наличием дисплазии тяжелой степени и сопутствующей ВПЧ-инфекции анальной области относятся к группе повышенного риска развития АН [24, 26]. ВПЧ высокого онкогенного риска выявлены в 91% случаев у пациенток с РШМ и 91% у женщин с АР [27]. В настоящее время клинические рекомендации по профилактике и скринингу АР среди пациентов высокого риска находятся в стадии разработки [28].

Распространенность анальной ВПЧ-инфекции среди лиц с наличием анальных половых контактов является высокой в возрастных группах от 18 до 50 лет и составляет 50–60% [29]. Есть данные, что анальная ВПЧ-инфекция может самостоятельно элиминировать, но сексуальное поведение высокого риска может привести к развитию новых случаев инфицирования ВПЧ.

В метаанализе, который включал данные 53 исследований, распространенность анальной ВПЧ-инфекции у ВИЧ-положительных пациентов была статистически

Таблица. Классификация вирусов папилломы человека на базе полногеномных сиквенсов

α-группа	Типы
α 1	32, 42
α 2	28, 3, 10, 94, 78, 29, 77
α 3	61, 72, 81, 83, 102, 89, 84, 86, 87, 62
α 4	57, 2, 27
α 5	26, 69, 51, 82
α 6	30, 53, 56, 66
α 7	59, 18, 45, 97, 85, 70, 39, 68
α 8	91, 43, 7, 40
α 9	52, 67, 33, 58, 16, 35, 31
α 10	6, 11, 13, 74, 44
α 11	34, 73
α 13	54
α 15	71, 90, 106

значимой (93%) по сравнению с таковой в контрольной группе (64%), при этом в группе ВИЧ-положительных было выявлено увеличение распространенности ВПЧ высокого риска (74%) [30]. Увеличение распространенности ВПЧ-инфекции анальной области и АИН может быть связано с такими факторами, как сексуальное поведение высокого риска, инфицирование несколькими типами ВПЧ, нарушение иммунного ответа слизистой оболочки, что облегчает репликацию ВПЧ [31, 32].

Таким образом, к факторам риска развития АИН следует относить в первую очередь группу женщин с наличием в анамнезе CIN и ВПЧ высокого онкогенного риска, анальных половых актов, иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции.

Принцип скрининга РШМ базируется на обнаружении атипических клеток при цитологическом исследовании и персистенции ВПЧ. Увеличение распространенности ВПЧ коррелирует с частотой встречаемости цервикальной дисплазии и РШМ. Известно, что прогрессия CIN всегда связана с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Убедительные доказательства прогностической ценности определения ВПЧ были представлены в данных 10-летнего наблюдения 20 810 женщин [33]. Сочетание цитологического исследования и ВПЧ-тестирования разделили когорту на 2 группы риска. Группа женщин с аномальной цитологией и положительным ВПЧ-тестом или обоими имела кумулятивную частоту CIN 3 в течение 10 лет около 7% по сравнению с 0,79% у женщин с обоими отрицательными тестами. Первоначально главной ролью ВПЧ-тестирования являлось изучение этиологии и патогенеза ВПЧ и РШМ. После доказательства причастности ВПЧ к развитию РШМ внимание уделялось использованию новых технологий для улучшения скрининга РШМ и ведения пациенток с аномальной цитологией. Было выделено 5 групп пациенток: первичный скрининг у женщин старше 30 лет; вторичный отбор женщин с результатами цитологии ASCUS и женщин в постменопаузе с LSIL; наблюдение за женщинами с ASCUS или LSIL с нормальной кольпоскопией; наблюдение за женщинами с AGC-NOS (Atypical Glandular Cells not otherwise specified) и с нормой при первоначальной оценке; контроль после деструктивного лечения.

Так, результаты исследования по изучению корреляции между дисплазией шейки матки и наличием ВПЧ анальной области у 196 пациенток показали, что у 32,5% было выявлено наличие анальной ВПЧ-инфекции, у 17,6% – аномальная анальная цитология. Всем пациенткам с аномальной анальной цитологией проводилась аноскопия. Результаты показали у женщин с CIN 3 относительный риск анального рака в 5 раз выше, чем в контрольной группе [33]. У женщин с морфологически подтвержденной неоплазией шейки матки распространенность АИН была на 10% выше [28]. Многолетние наблюдения (1973–2007) Национального института рака США показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости АР у женщин с РШМ составляет 16,4 на 100 тыс. населения [15, 27, 34].

Несмотря на то, что клинические рекомендации по скринингу АИН и АР еще не разработаны, в ряде медицинских учреждений обследование пациенток с высоким риском развития АИН проводится по аналогии с обследованием для выявления РШМ (анальная цитология, обследование на ВПЧ, аноскопия). Анальная цитология позволяет оценить клеточный состав эпителия от дистального ректального свода до анального края и по тем же критериям, что и цервикальная, интерпретация осуществляется согласно классификации Бетесда, предложенной в 1988 г. Национальным институтом по изучению рака США (TBS – Terminology Bethesda System) [35, 36]. При получении аномальных результатов анальной цитологии следующим шагом в диагностике поражения анального эпителия является аноскопия. Эта процедура позволяет врачу визуализировать поражения, которые являются источником атипических клеток и при необходимости провести забор материала для гистопатологической оценки эпителия. С учетом того, что АИН является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, значительное место в диагностике занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение ДНК ВПЧ в материале [37]. Анализ результатов ряда исследований продемонстрировал более низкую чувствительность и специфичность анальной цитологии по сравнению с аноскопией [38, 39]. В исследовании L.E. Salit анальная цитология имела чувствительность 84% и специфичность 39% [39]. При диагностике HSIL (HG-AIN) анальная цитология показала 91% специфичность, но низкую чувствительность. Чувствительность анальной цитологии для определения HG-AIN, подтвержденной биопсией, у ВИЧ-положительных пациентов колебалась от 69% до 93%, а специфичность – от 32% до 59% [38, 40].

В исследовании, проведенном J.T. Santoso et al. (2012), были изучены распространенность АИН среди женщин с CIN и эффективность анальной цитологии и аноскопии в скрининге АИН. В исследование были включены пациентки с подтвержденной CIN, VaIN, VIN. Всем больным проводились анальная цитология и аноскопия. В случаях выявленных изменений эпителия при аноскопии проводилось цитологическое исследование или прицельная биопсия. Полученные результаты показали, что у 12,2% пациенток с генитальными неоплазиями выявлялась АИН различной степени тяжести. Таким образом, в скрининге анальной интраэпителиальной неоплазии аноскопия являлась более чувствительным, но менее специфичным методом диагностики по сравнению с анальной цитологией [41].

Так, по данным ряда исследований, среди ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний после РШМ наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ при АР. ВПЧ обнаружен в 94% случаев при АИН и в 88% – при АР, с наиболее частой выявляемостью ВПЧ 16 типа [42, 43].

Были проанализированы результаты генотипирования ВПЧ у 500 пациентов с предраковыми и злокачественными поражениями анального эпителия. Выявлена высокая распространенность ВПЧ-инфекции анальной области, аналогично наблюдениям, представленным

в метаанализе по выявлению цервикальных типов ВПЧ [44, 45]. При AIN 2/3 наиболее часто выявлялся ВПЧ 16 типа (75,4%), при инвазивном раке анального канала наиболее часто встречались: ВПЧ 16 (80,7%), HPV 18 (3,6%), HPV 33 (2,7%), HPV 31 (1,9%), HPV 6, HPV 58 (1,8%) и HPV 35 (1,6%) [46].

Поиск онкомаркеров в качестве дополнительных тестов для повышения точности диагностики AIN представлен в исследовании C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al., в котором была изучена роль p16INK4a в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений анальной области. Результаты исследования показали, что экспрессия p16INK4a значительно повышается (95%) у пациентов с наличием ВПЧ-ассоциированного AP [46]. При РШМ также наблюдается гиперэкспрессия p16INK4a в 98% случаев.

В ФГБУ «НМИЦАГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России проводилось исследование по выявлению частоты встречаемости различных типов ВПЧ в эпителии шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести, с оценкой результатов аноскопии с высоким разрешением и анальной цитологии [47].

Обследовано 204 женщины, средний возраст – 30 ± 1,2 года. По результатам обследования сформировано 2 группы: 1-я – 92 пациентки (45%) с гистологически верифицированным CIN 1–3, 2-я – 112 пациенток (55%) без CIN. Использовали клинические методы исследования, гинекологическое исследование, расширенную кольпоскопию; аноскопию с высоким разрешением; цитологический метод; типирование ВПЧ (21 тип: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) с определением вирусной нагрузки.

В 1-й группе (CIN+) в цервикальном канале достоверно чаще встречались ВПЧ 16, 68 типов, в анальной области – 16, 56 типов ($p < 0,05$). Во 2-й группе в цервикальном канале наиболее часто встречались ВПЧ типов 16 (21,4%), 52 (19,6%), 31, 44

(12,5%), 33 (10,7%). В анальной области наиболее часто встречались ВПЧ типов 44 (25%), 31 (19,4%), 53, 6 (13,8%), 16, 52, 11, 18 (11,1%). Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с CIN в эпителии шейки матки и в анальной области явился ВПЧ 16 типа. У пациенток с CIN в 1,5 раза чаще выявлялись выраженные и слабо выраженные изменения анального эпителия по сравнению с таковыми в контрольной группе. Аномальная анальная цитология была выявлена у 12% пациенток. Высокоонкогенные типы ВПЧ вызывают более тяжелые изменения анального эпителия по сравнению с таковыми шейки матки.

Результаты исследования показали, что у пациенток с CIN выявлена сопутствующая ВПЧ-инфекция анальной области, что создает предпосылки к возникновению ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в т. ч. AIN, и подтверждает необходимость их ранней диагностики. Прогностическая значимость анального ВПЧ-теста в сочетании с аноскопией и цитологическим исследованием актуальна в скрининге пациенток с CIN для раннего выявления AIN.

Аналогичные данные получены в исследовании G. Edgren, P. Sparen (2007), в котором изучалась заболеваемость раком влагалища, вульвы, AP и раком прямой кишки у женщин с CIN 3 в анамнезе по сравнению с женщинами без наличия CIN. У женщин с CIN 3 в анамнезе выявлен высокий риск развития рака влагалища, вульвы и ануса, не выявлено повышенного риска рака прямой кишки и связи с курением или социально-экономическим статусом пациенток [33].

Основным методом профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и, в первую очередь, цервикальных и анальных неоплазий, РШМ, а также AP является вакцинация против ВПЧ, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями. Генотип-специфический тропизм ВПЧ и разнообразные патологии, ассоциированные с ним, позволяют полагать, что различные типы ВПЧ стали адаптироваться именно к определенным

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®

Каждый на счету



Девочки и женщины 9–45 лет

Мальчики и мужчины 9–26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Непатогенный штамм вируса (типов 6, 11, 16, 18) квадριвалент рекомбинантный.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительными противопоказаниями к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средств неотложной и противошоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессивной терапии (системные кортикостероиды, цитостатические препараты, антиметаболиты, анкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровоизлияние.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, лихорадка, покраснение, боль и припухлость, зуд, головная, мышечная боль, тошнота, диарея, усталость, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактикоподобные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерц Шпринг и Дойч Г.Б. Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®
[Квадριвалентная Рекомбинантная
Вакцина Против Вируса Папилломы
Человека (6,11,16,18 типов)]

* ВПЧ – вирус папилломы человека

эпителиальным нишам. ВПЧ ВР способны управлять клеточным циклом и клеточной пролиферацией эпителия. Неопластические процессы и рак, ассоциированные с ВПЧ ВР, возникают в первую очередь в зоне трансформации шейки матки и анальной области – в местах, где экспрессия вирусных генов плохо контролируется [48]. Вакцинация способствует формированию антител к специфическим L1 белкам ВПЧ. Нейтрализующие антитела защищают от ВПЧ двумя путями: блокируют связывание ВПЧ с клеточными рецепторами и внедрение вируса в базальный слой плоского эпителия (шейки матки, анальной области, влагалища, вульвы, уретры, пениса) [38, 39].

В России зарегистрирована и применяется с 2007 г. четырехвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Согласно инструкции вакцина защищает от: РШМ, рака вульвы, рака влагалища, АР, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ*. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни [49]. Так, по данным клинических исследований, эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ у женщин в возрасте 16–26 лет в отношении профилактики РШМ, CIN, VIN, VaIN и аногенитальных поражений составила от 98% до 100%. У женщин 24–45 лет профилактика CIN различной степени тяжести и аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%.

Было проведено 10 популяционных исследований по оценке эффективности четырехвалентной вакцины в профилактике аногенитальных поражений в 8 странах (Новая Зеландия, США, Канада, Швеция, Австрия, Дания, Англия и Германия) [50]. Охват вакцинацией был от 15 до 84% в группе самых молодых пациенток (11–12 лет). Вакцинация проводилась в рамках школьных, социально ориентированных программ, а также в медицинских клиниках или у семейных врачей. Несмотря на различия в программах введения вакцины, все исследования продемонстрировали снижение числа случаев аногенитальных кондилом среди девушек. В странах, где проводится вакцинация девушек в возрасте 15–19 лет, было показано также существенное уменьшение аногенитальных кондилом (31%) (RR 0,69 [95% CI 0,60–0,79]). Анализ полученных результатов показал, что в исследованиях с высоким охватом вакцинацией снижение количества случаев было значительнее (61%), чем в исследованиях с низким охватом (уменьшение всего на 14%). В исследованиях с охватом вакцинацией менее 50% эффективность вакцины была незначительной среди женщин 20–39 лет, мальчиков и мужчин 20–39 лет, высокая эффективность вакцины отмечалась только в группе девушек 15–19 лет, наибольший эффект появлялся через 3 года после вакцинации [48]. В иссле-

дованиях M. Lehtinen et al. проведен расчет эффективности вакцинации в профилактике интраэпителиальной цервикальной неоплазии тяжелой степени и инвазивного рака на основании анализа рандомизированных когорт женщин, вакцинированных (2401 девушка 16–17 лет) и невакцинированных (15 627 девушек 18–19 лет) от ВПЧ 16/18, участвовавших в исследованиях PATRICIA (NCT00122681) и HPV-012 (NCT00169494) соответственно. За период наблюдения от 4,5 до 10 лет в когорте невакцинированных женщин выявлены 75 случаев CIN 3 и 4 случая инвазивного РШМ, в когорте вакцинированных от ВПЧ 16/18 – только 4 случая CIN 3. ВПЧ типирование было проведено в 87% случаев. ВПЧ 16 типа был обнаружен у 26 из 50 невакцинированных пациенток с CIN 3 и у 3 вакцинированных женщин с CIN 3 (до проведения вакцинации у них был обнаружен ВПЧ 16 типа). Эффективность вакцины среди пациенток с CIN 3 составила 66% (95% CI 8, 88). Таким образом, результаты исследования показали, что через 10 лет после вакцинации от ВПЧ 16/18 наблюдается продолжительная защита от CIN 3, независимо от типа ВПЧ. Эффективность вакцины не наблюдалась у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа до вакцинации [51].

Таким образом, популяционные исследования программ вакцинации показали высокую эффективность четырехвалентной вакцины от ВПЧ как среди женщин, так и среди мужчин. Наиболее значимое снижение наблюдалось в странах с ранней вакцинацией и высоким охватом девушек в возрасте 12–15 лет (Австрия, Канада, Дания и Новая Зеландия), часто в этих странах использовалась школьная программа вакцинации. У юношей и мужчин вакцинация предотвращала развитие аногенитальных бородавок, перианальную неоплазию в 90,6% случаев, а AIN – в 77,5% случаев. По результатам одномоментного исследования продемонстрировано снижение распространенности типов ВПЧ, входящих в состав четырехвалентной вакцины на 92% в когорте женщин 18–35 лет. Также было продемонстрировано, что по мере увеличения доли вакцинированных (как мужского, так и женского пола) передача вакцинных типов ВПЧ в популяции может быть снижена. Математическое моделирование показало, что элиминация ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов возможна при 80% охвате вакцинацией девочек и мальчиков и при условии сохранения высокой эффективности вакцинации на протяжении длительного времени [52].

Таким образом, доказана и хорошо изучена связь ВПЧ ВР с РШМ и АР. В России в настоящее время доступна четырехвалентная вакцина против ВПЧ. И хотя исходно она была создана и применялась для защиты от поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, однако в настоящее время ее следует рассматривать как эффективную и в отношении профилактики других видов предрака и рака аногенитальной области, ассоциированных с ВПЧ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1): 177-185.
- Bosh FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 796-802.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 87: 796-802.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048.
- Bosh FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 244-265.
- Shiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Vaccine*, 2008, 26(suppl 10): K1-16.
- <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- <http://www.cancer.org/cancer/analcaner/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>.
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*, 2004, 101(2): 281-288.
- Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013.
- Munoz N, Bosh FX, Shah V et al. The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (WHO), 1992. IARC Scientific Publications No. 119.
- Peng HQ, Liu SL, Mann V et al. HPV types 16 and 33, Herpes Simplex Type 2, and other risk factors in cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer*, 1991, 47: 711-716.
- Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF et al. Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res*, 1990, 50: 3657-3662.
- Cuzick J, Terry G, Ho L et al. Type specific HPV DNA as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 1994, 69: 167-171.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. Cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 associated with cervical papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 1992, 327: 127-178.
- Nobbenhuis M, Walboomers JM, Helmerhorst TL, Rozendaal L. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequents for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*, 1999, 354: 20.
- Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*, 2009, 12(5-6): 281-290.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer*, 2004, 111: 278-285.
- Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology*, 2003, 207: 251-254.
- Herfs M, Vargas SO, Yamamoto Y, Howitt BE, Nucci MR, Hornick JL, McKeon FD, Xian W, Crum CP. A novel blueprint for "top down" differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. *J. Pathol.*, 2013, 229: 460-468.
- Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, Munger K, Feldman S, McKeon FD, Xian W et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109: 10516-10521.
- Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, Borenstein L, Barrandon Y, Wettstein FO, Iftner T. The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. *J. Virol.*, 1996, 70: 1912-1922.
- Martens JE, Smedts FM, Ploeger D, Helmerhorst TJ, Ramaekers FC, Arends JW, Hopman AH. Distribution pattern and marker profile show two subpopulations of reserve cells in the endocervical canal. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2009, 28: 381-388.
- Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol*, 2011, 122: 505-508.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 3): 42-51.
- Calore E, Giaccio C, Nadal S. Prevalence of anal cytologic abnormalities in women with positive cervical cytology. *Diagn Cytopathol*, 2011, 39: 323-327.
- Jiménez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol*, 2009, 114: 395-398.
- Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 578-582.
- Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis*, 2004, 190: 2070.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 487-500.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin Med*, 1997, 73: 174.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*, 1998, 177: 361.
- Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 311-316.
- Saleem AM, Paulus JK, Sharpter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risks of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2011, 117: 643-649.
- Darragh TM, Birdsong GG, Luff RD, Davey DD. Anal-rectal cytology. In: Solomon D, Nayar R, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes (2nd ed.). New York, NY: Springer, 2004: 169-175.
- Darragh TM. Anal cytology. In: Wilbur DC, Henry MR, eds. College of American Pathologists Practical Guide to Gynecologic Cytopathology: Morphology, Management and Molecular Methods. Northfield, IL: CAP Press, 2008: 177-181.
- Davey E, Barratt A, Irwig et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 2006, 376: 122-132.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM et al. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2): 223-233.
- Salit LE, Lytwyn A, Rabound J et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*, 2010, 24(9): 1307-1313.
- Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathology*, 2010, 38(7): 538-546.
- Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(3): 578-578.
- Alemanly L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*, 2014, 136: 98-107.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a metaanalysis. *Int J Cancer*, 2009, 124: 1626-1636.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048-1056.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011, 128: 927-935.
- De Martel C, Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 607-615.
- Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю. Распространенность типов ВПЧ аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*, 2015, 12: 89-96.
- Nazarova NM, Burmenskaya OV, Sulamanidze LA, Prilepskaya VN, Pavlovich SV, Trofimov DYU. The prevalence of HPV types of the anogenital region in patients with HPV-associated cervical disease. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 12: 89-96.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci Lond*, 2006, 110: 525-541.
- Профилактика рака шейки матки. Под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. 2012./ Prophylaxis of cervical cancer. Edited by Sukhikh GT and Prilepskaya VN. 2012
- Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 15: 565-580.
- Lehtinen M et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*, 2017, 7: e015867. doi:10.1136/bmjopen-2017-015867.
- Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*, 2018 Feb 7. doi: 10.1093/infdis/jiy075.