

От редакции

Еще не прошел год после получения нобелевской премии за доказательство 100% обусловленности рака шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ), как сегодня стала известна роль этих вирусов в генезе рака молочных желез, кожи, гортани и ротоглотки, прямой кишки, полового члена и др. Гинекологи всего мира бьют тревогу по поводу заметного смещения возраста заболеваемости раком шейки матки с 60–65 на 30–35 лет, что свидетельствует о том, что патологическое воздействие вируса на эпителий шейки матки началось как минимум на 5–8 лет раньше, т.е. в 17–25 лет. Острота проблемы ВПЧ заключается в практической невозможности избежать заражения ВПЧ при половых контактах, особенно при несоблюдении гигиены интимных отношений, смене половых партнеров, при игнорировании барьерных методов контрацепции, начиная с первого полового контакта. Эти факты должны стать достоянием широкой медицинской и немедицинской общественности, т.к. в настоящее время появилась реальная возможность безопасной, но надежной защиты от патологического воздействия — противоплазмодии вирусные вакцины. Вакцинацию надо начинать в возрасте, когда девочка и не думает о взрослых отношениях, именно поэтому этот период называется у специалистов «наивный возраст». Об этом нужно помнить и понимать не только гинекологам, но и педиатрам. Именно этому и посвящена представленная нами статья.

Е. Уварова

Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий, Москва

Рак шейки матки — не детская болезнь

29

Контактная информация:

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологии детского и юношеского возраста ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий»

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-85-42, e-mail: detgyn@newmail.ru

Статья поступила: 23.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В статье изложены систематизированные данные зарубежных авторов, касающиеся распространенности и особенностей естественного течения ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков. Представлена взаимосвязь ВПЧ-инфекции и поражений шейки матки с рискованной поведением подростков; приведены наиболее важные направления их профилактики.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, скрининг, вакцинация, девочки-подростки.

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, и четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 000 российских женщин равен 12, что соответствует 5-му ранговому месту в

структуре онкологических заболеваний [1]. По данным ВОЗ, ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, то есть 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [2]. В Российской Федерации в 2004 г. было зарегистрировано 12 700 женщин с этим заболеванием, что составило 31% от злокачественных новообразований женских половых органов и

Ye.V. Uvarova, Z.K. Kumykova

V.I. Kulakov scientific center of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Technologies, Moscow

Cervical cancer is not a children's illness, isn't it?

The authors highlight the foreign authors review about the spread and peculiarities of the HPV infection and HPV-associated uterine cervix impairment in teenage girls. The interaction between HPV infection and uterine cervix impairment were described. There are also the most important prevention approaches in this issue.

Key words: human papilloma virus, uterine cervix impairment, cervical cancer, screening, vaccination, teenage girls.

около 5% от всех злокачественных опухолей. Несмотря на более низкую заболеваемость РШМ в России по сравнению с всемирными данными, именно в нашей стране от РШМ ежегодно умирают более 6 000 женщин — 17 женщин в день [3]!

В течение последнего десятилетия отмечается отчетливая тенденция к снижению заболеваемости инвазивным РШМ. Вместе с тем, в последние годы обозначился рост заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет, в которой прирост этого показателя составил 150% [4].

Возрастное распределение заболеваемости РШМ на 100 000 женщин в возрасте моложе 20 лет составляет 0,26, от 20 до 24 лет — 1,9, от 25 до 29 лет — 6,45, от 30 до 34 лет — 11,37. Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии — CIN II, III у девочек-подростков, имеющих аномальную цитологию, существенно не отличается от взрослых женщин, однако, риск развития РШМ в группе подростков значительно ниже. Лишь 0,1% всех случаев цервикального рака развивается в возрасте моложе 20 лет, в то время как 15,2% случаев инвазивного рака диагностируется в возрастном промежутке от 20 до 34 лет [5].

Несмотря на то, что подростки 15–19 лет охватывают лишь 25% сексуально активного населения, более 50% сексуально-трансмиссивных заболеваний возникает именно в этой возрастной группе. ВПЧ-инфекция наиболее распространена среди подростков 15–19 лет с кумулятивной частотой заболевания 17% в течение 1-го года и 35,7% — в течение 3-х лет от коитархе. Распространенность ВПЧ-инфекции у женщин моложе 20 лет составляет 25–40%, уменьшаясь до 10% у женщин старше 40 лет [6].

Проспективное исследование 130 учащихся колледжей в возрасте 18–24 лет после начала половой жизни показало, что инфицированность ВПЧ через 4 мес после коитархе составила 20%, спустя 12 мес — 28,5%, через 24 мес — 39,2% и к 36 мес достигла 49,1% [7].

В нескольких современных эпидемиологических исследованиях изучена распространенность ВПЧ-инфекции в подростковой популяции. У подростков в возрастной группе от 13 до 21 года ($n = 249$) частота инфицирования была равна 38,2%, причем более молодые пациентки 13–18 лет приблизительно в 2 раза чаще были инфицированы ВПЧ, чем пациентки в возрасте 19–21 года [8]. Moscicki A.B. и соавт., применив ДНК-гибридизацию, обнаружили ВПЧ-позитивность у 15% из 661 девочки-подростка в возрасте 14–19 лет. Из обнаруженных генотипов вируса преобладали высокоонкогенные: 16, 18, 31, 33 и 35 [9].

Анализируя приведенные данные из нескольких эпидемиологических исследований, возникает вопрос, почему частота ВПЧ-инфекции с пиком обнаружения у подростков снижается с возрастом, и почему значительное преобладание ВПЧ-инфекции в подростковой популяции соответствует низкой частоте инвазивного РШМ и предраковых состояний у них? Какие факторы влияют на трансмиссию, персистенцию и прогрессию в неоплазию? Во-первых, естественная биологическая восприимчивость подростков к ВПЧ; во-вторых, рискованное поведение подростков.

Структурно шейка матки девочки-подростка отличается от шейки матки взрослой женщины прежде всего большей площадью незрелого эпителия, преобладанием цилиндрического и метапластического эпителия. Указанная

топография берет начало с эмбрионального периода: цервикс первоначально представлен цилиндрическим эпителием (ЦЭ) мюллеровских протоков и позже замещается многослойным плоским эпителием (МПЭ) уrogenитального синуса, который заполняет влагалище эмбриона по направлению к наружному зеву. В результате формируется отчетливое плоскоклеточно — цилиндрическое соединение, располагающееся на уровне сводов влагалища. Границы соединения, как правило, сохраняются до исхода полового созревания [10]. Постепенное выскальзывание гипоталамических структур, ответственных за стимуляцию яичников, из-под нейротрансмиттерного прессинга вызывает изменение гормонального фона и активацию модераторов клеточной трансформации. В результате недифференцированные клетки ЦЭ метаплазируются в МПЭ.

ЦЭ — однослойный, и базальные клетки, предположительно, являющиеся мишенью для ВПЧ, более доступны. В эпидемиологическом исследовании факторов риска CIN у девушек-подростков Moscicki A.B. и соавт. обнаружили, что из 15 подростков с CIN у 12 (80%) имелась эктопия ЦЭ. Авторы заключают, что биологическая незрелость шейки матки может повысить восприимчивость цервикального эпителия к вирусу и неопластическим изменениям [11].

Для полного жизненного цикла ВПЧ требуется активная пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток хозяина. Процесс метаплазии эпителия создает прекрасные условия для репликации ВПЧ, поддерживая ее. Воздействие ВПЧ в течение периода активной метаплазии с большей вероятностью приведет к развернутой инфекции.

Таким образом, особенности состояния шейки матки в подростковом периоде: высокая частота эктопий, легкая уязвимость и травмируемость однорядного цилиндрического эпителия, активация процессов плоскоклеточной метаплазии в период полового созревания, — создают оптимальные условия для внедрения и репликации ВПЧ, что делает подростковую популяцию очень уязвимой в отношении развития CIN.

Не меньшее, а скорее даже основное значение в раннем инфицировании ВПЧ и повышенном риске РШМ имеет рискованное поведение подростков.

Данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что возраст начала половой жизни является принципиальным фактором риска инфицирования ВПЧ с последующим развитием CIN. Максимальная частота ВПЧ-инфекции выявлена у девочек-подростков, начавших половую жизнь в возрасте 14–15 лет, по сравнению с девушками, имевшими коитархе в возрасте 20 лет [12, 13].

При исследовании 50 пациенток с раком шейки матки было выявлено, 13% женщин с РШМ начали половую жизнь ранее 14 лет против 3,5% женщин с РШМ, имевших коитархе в возрасте 20 лет [13]. В двух других исследованиях **относительный риск цервикальной неоплазии среди начавших половую жизнь в возрасте до 18 лет был в 3,6 раза выше, чем у имевших первый половой контакт в возрасте 18 лет и старше [14]. Раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск развития РШМ в 22 раза [15].**

В России к 15-летнему возрасту сексуальный дебют имеют 5,6% девушек и 19,5% юношей; к 17 годам, независимо от половой принадлежности, практически каждый второй подросток (47,8%) начал сексуальные партнер-

ские отношения; к 19-летнему возрасту, т.е. к окончанию подросткового периода, 81,7% подростков оказывается сексуально активными [16].

Связь с ранним возрастом начала половой жизни отражает повышенную восприимчивость незрелого метапластического эпителия шейки матки к канцерогенным влияниям в возрасте 14–18 лет, когда имеется склонность к плоскоклеточной метаплазии. Относительный риск развития CIN и РШМ в промискуитетной группе (начало половой жизни до 16 лет, частая смена сексуальных партнеров) в 10 раз выше, чем в популяции [17].

Согласно мировым данным, в сексуальной жизни одного современного человека принимает участие в среднем 10,5 половых партнеров (у мужчины — 12,4, у женщины — 7,2 партнеров). За весь период сексуальной жизни 21% населения сменяют более 10 сексуальных партнеров. Верность единственному сексуальному партнеру сохраняют 27% человек, однако, даже в такой ситуации суммарный риск инфицирования ВПЧ в течение жизни достигает 46%.

Результаты исследования Ley и соавт. обеспечивают доказательство первичной роли повышенного числа сексуальных партнеров в инфицировании генитального тракта ВПЧ. Частота цервикальной или вульварной ВПЧ-инфекции, обнаруженной методом ПЦР, составляла 21,1% среди 90 женщин, сообщавших лишь об одном сексуальном партнере, по сравнению с 68,6% среди 102 женщин, сообщавших о 10 и более партнерах [18].

В исследовании подростковой популяции Fisher M. и соавт. показали, что наличие более 2 половых партнеров является независимым фактором риска инфицирования подростков ВПЧ [19]. В группе подростков с CIN в исследовании Taina E. и соавт. более 6 половых партнеров было отмечено у 28,7%, по сравнению с 2,6% в контрольной группе (без патологии шейки матки) [20]. Woodman C.B. и соавт. в своих исследованиях подсчитали, что наличие более 3 половых партнеров увеличивает риск развития инвазивного РШМ в 2,5 раза [21].

Частота ВПЧ-инфицирования прямо пропорциональна количеству половых партнеров на протяжении жизни и возрастает приблизительно на 4% с каждым новым половым партнером. Однако, инфицирование происходит не во всех случаях, только 46–67% инфицированных передают ВПЧ сексуальному партнеру.

Связь ВПЧ-инфицирования с числом половых партнеров была показана в исследованиях подростков, но не в исследованиях более взрослых женщин, что, возможно, связано с увеличением частоты ложноотрицательных результатов с возрастом или с увеличением времени от начала половой жизни.

В настоящее время продолжается активное изучение роли других инфекционных агентов в канцерогенезе шейки матки. Определена роль вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ 2) как взаимодействующего с ВПЧ фактора. Так, в исследовании Hildesheim A. и соавт. показан значительный эффект взаимодействия ВПЧ 16/18 и ВПГ 2 в развитии инвазивного РШМ. Изолированно ВПГ-позитивные женщины имели относительный риск развития РШМ 1,2; женщины, позитивные только на ДНК ВПЧ 16/18, имели риск 4,3; женщины, позитивные в отношении двух вирусов (ВПГ и ВПЧ), имели риск 6,8 [22].

Разноречивые данные получены о роли хламидийной инфекции. В Испании и Колумбии было выполнено большое контролируемое исследование женщин с CIN III и инвазивным РШМ с целью оценки их связи с 6 инфекционны-

ми агентами: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex virus 2*, *Cytomegalovirus*. После выверки на наличие ДНК ВПЧ только *Chlamydia trachomatis* ассоциировалась с CIN III в обеих странах. Считается, что остальные инфекции являются суррогатными маркерами ВПЧ и никакого отдельного этиологического значения не имеют [23, 24].

В группе подростков ассоциация CIN с хламидийной инфекцией была отмечена в 61% случаев [25]. Предполагается, что при эктопиях цилиндрического эпителия *Chlamydia trachomatis* создает благоприятные условия для ВПЧ-инфекции посредством индукции метаплазии, стабилизируя вирусную репликацию в процессе репаративного клеточного деления [25–27].

Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал значительный риск как преинвазивной, так и инвазивной цервикальной патологии среди курильщиков [28]. Обнаружены высокие уровни никотина и котинина в цервикальной слизи, изменения местной цервикальной популяции лимфоцитов и снижение активности натуральных киллеров у курящих, обуславливающие иммуносупрессивные эффекты курения.

Установлено, что курение оказывает выраженное влияние на риск развития CIN III, умеренное — на риск CIN II и ограниченное — на риск CIN I. Относительный риск РШМ при курении достигает 7,2, причем имеет значение продолжительность и интенсивность курения. При длительности курения 5–10 лет риск составил 1,8, 11–20 лет — 2,8. Выкуривание менее 10 сигарет в день повышает риск неоплазии до 2,3; 20–29 сигарет в день — до 3,8; более 30 сигарет — до 5,1. Прекращение курения через 3 года снижает риск РШМ с 4,5 до 0,6–1,6 [29].

Факторами риска развития CIN II–III и РШМ являются также беременность и роды у женщин в возрасте до 18 лет. Dutta P.K. и соавт. установили, что относительный риск РШМ у имевших роды до 18 лет в 6 раз выше, чем у первобеременных старше 18 лет [30]. Беременность, с одной стороны, может служить маркером сексуальной активности, в то же время, гормональные изменения во время беременности и повышенная иммунная толерантность могут благоприятствовать персистенции и репликации ВПЧ.

ВПЧ-инфекция у подростков имеет транзитный характер: лишь 9% остаются инфицированными к концу 2-го года от момента обнаружения ВПЧ. Средняя продолжительность элиминации ВПЧ высокого риска составляет 12 мес, низкого риска — 6 мес [6]. В исследовании Ho G.Y. и соавт., в группе из 608 ВПЧ-инфицированных учащихся колледжей у 70% элиминация ВПЧ произошла в течение 12 мес и у 81% — в течение 24 мес [31].

Доказательством транзитности ВПЧ-инфекции у молодых женщин служат результаты двух проспективных исследований персистенции ВПЧ среди девочек-подростков, живущих половой жизнью. Rosenfeld W.D. и соавт. проследили 52 сексуально-активных девушек в возрасте 13–21 года в течение 13,3 мес, выполняя цитологическое исследование соскобов с шейки матки и ДНК-гибридизацию для диагностики ВПЧ. При первом визите ВПЧ был выявлен в 39,2% случаев, при повторном исследовании — у 25,5%. Однако, только у 1 девушки при обоих визитах обнаружился один и тот же тип вируса, у остальных выявлялись разные вирусные типы, что указывает на reinфекцию новыми типами ВПЧ [32]. В исследовании Moscicki A.B. и соавт. были прослежены 78 ВПЧ-инфицированных девочек-подростков, повторно исследованных

на ВПЧ в среднем через 4,6 мес. При повторном визите 50% были ВПЧ-негативными, и только 20% имели вирус ранее идентифицированного типа [33].

Несмотря на то, что сексуально активные подростки имеют высокую вероятность инфицирования ВПЧ и развития ВПЧ-ассоциированной CIN, цитологические находки у них характеризуются низкой степенью поражения, а ВПЧ-инфекция сама по себе является транзиторной.

При анализе 10 090 цитологических мазков от сексуально активных девочек-подростков в возрасте 12–18 лет интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) обнаружены у 5,7%, интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) — у 0,7%. Самой юной девочке в группе с HSIL типом мазка было 12 лет [34].

Частота выявления HSIL у подростков сходна с таковой у более взрослых женщин. В исследовании, включавшем анализ 10 296 цитогрaмм девочек-подростков, Mount S.L. и соавт. показали, что 0,7% Пар-тестов от 15–19-летних девочек были расценены как HSIL, в сравнении с 0,8% у женщин 20–29 лет и 0,7% у 30–39-летних [35].

В одном исследовании было показано, что лишь 54% образцов шейки матки, полученных при электроэксцизии, от подростков с HSIL, были расценены как CIN II [36]. В другом исследовании, только 50% подростков, направляемых на кольпоскопию с прицельной биопсией по поводу HSIL, имели гистологически подтвержденную CIN II или CIN III, что свидетельствует о гипердиагностике HSIL у подростков в значительном числе случаев [37]. В связи с этим, интерпретация данных кольпоскопии у подростков должна быть пересмотрена, поскольку наиболее часто обнаруживаемая в данной возрастной группе атипическая плоскоклеточная метаплазия имеет признаки, сходные с CIN, обуславливая направление на биопсию метapластического эпителия вместо неоплатического.

Syrjanen K. и соавт. провели наблюдение, согласно которому течение CIN II у девочек-подростков более сходно с CIN I, чем с CIN III. CIN II более распространен у подростков с HSIL типом цитологического мазка, чем CIN III, а случаи инвазивного РШМ у женщин моложе 20 лет очень редки — от 0 до 3 случаев на 1 млн. женщин данной возрастной группы [38]. С другой стороны, первый возрастной пик заболеваемости инвазивным РШМ приходится на возраст 25 лет, обосновывая более агрессивную тактику ведения пациенток, начиная с этого возраста.

Интересное исследование было проведено Lungu и соавт. относительно связи типа ВПЧ со степенью CIN. Оказалось, что CIN I является наиболее гетерогенным повреждением: 19% CIN I были ассоциированы с ВПЧ 6 или 11 типов, 29% содержали ВПЧ 16,18 или 33 типов и 19% ассоциировались с другими типами вируса. 22% CIN I включали более одного типа ВПЧ. CIN II и CIN III были относительно гомогенными в ассоциации с ВПЧ: 88% из них содержали ВПЧ 16, 18 или 33, и только 7% ассоциировались с множественными типами [39].

CIN III у подростков в большем проценте случаев, чем у взрослых ассоциируется с ВПЧ высокого риска. ВПЧ 16 и/или 18 был обнаружен у 84% подростков с CIN III и у 71% взрослых. Авторы делают вывод, что связь между юным возрастом (15–20 лет) и ВПЧ-инфекцией является более сильной для ВПЧ 18 и смешанной инфекции (ВПЧ 16/18), чем для ВПЧ 16 [40].

В ходе проспективного исследования 187 юных женщин 18–22 лет с LSIL установлено, что к концу 1-го года наблюдения нормальную цитологию без лечения имели 61%, к 3-му году 91% пациенток, и лишь у 3% пациенток отме-

чалось прогрессирование в CIN III степени. Инвазивный рак не был зарегистрирован ни в одном случае [41].

Ряд исследований продемонстрировали регрессию ВПЧ-ассоциированного LSIL в 70–94% случаев. Для подростков с персистирующей ВПЧ-инфекцией частота прогрессии в HSIL варьирует от 3 до 7%, в то время как случаи инвазивного плоскоклеточного РШМ в этой возрастной группе не встречаются [42].

Клиническое течение CIN связано с ВПЧ. В группе молодых женщин с положительным тестом на ВПЧ 16/18 без патологических изменений шейки матки к концу срока наблюдения (спустя 18 мес) в 30% случаев развились изменения шейки матки. В противоположность, в группе женщин с CIN, но с отрицательным тестом на ВПЧ 16/18 наблюдалась регрессия в 75% случаев [43].

Было подсчитано, что средний интервал между возрастом начала половой жизни и развитием CIN I составляет 9 лет. Каждая последующая степень развития CIN занимает 2,5 года [44]. По данным индийских ученых, прогрессирование до инвазивного рака отмечено в 0,73% случаев CIN I, в 5,08% — CIN II и в 15,6% — CIN III. Время прогрессирования до инвазивного РШМ составило при CIN I в среднем 26,6 мес, при CIN II — 21,7 мес, при CIN III — 12,1 мес [45].

Решить проблему «омоложения» ВПЧ-ассоциированного РШМ можно несколькими путями:

- 1) пассивная профилактика (предполагает динамическое наблюдение за пациентками);
- 2) активная профилактика (включает использование усовершенствованных средств барьерной защиты — микробицидов и вакцинацию).

Изменение возраста начала скрининга патологии шейки матки у подростков спорно. С одной стороны, для подростков характерно множество факторов, которые делают их группой высокого риска развития патологии шейки матки. Они имеют множество сексуальных партнеров, высокую частоту плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и ВПЧ-инфекции в дополнение к большей площади зоны трансформации. С другой стороны, стоимость диагностики и лечения цервикальных поражений низкой степени в популяции довольно велика, а для подростков закономерны естественная элиминация ВПЧ-инфекции и обратное развитие сквамозных интраэпителиальных поражений. Данных о развитии РШМ в возрасте до 19 лет практически нет [46, 47].

Традиционно скрининг РШМ начинался в возрасте 18 лет или с началом сексуальной активности. Этот возраст относили к периоду жизни, в течение которого молодые женщины имеют наибольший риск инфицирования ВПЧ. Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA), в США ВПЧ-тестирование в качестве скринингового теста в подростковой популяции не рекомендуется. Это связано с тем, что среди подростков чрезвычайно широко распространено повторное инфицирование ВПЧ, и большинство случаев ВПЧ-инфекции являются транзиторными [48, 49].

Вместе с тем известно, что ВПЧ способен вызывать цитологические аномалии, побуждающие к проведению кольпоскопии и прицельной биопсии. Проспективное исследование исходно ВПЧ-негативных подростков продемонстрировало, что для развития HSIL требуется 36 мес от момента инфицирования ВПЧ. В конце концов, случаи плоскоклеточного РШМ у женщин до 21 года чрезвычайно редки. В связи с этим, Американское общество онкологов и Американское общество акушеров-

гинекологов рекомендуют начинать цитологический скрининг спустя 3 года от начала половой жизни, но не позднее, чем в 21 год [50]. Эти рекомендации основаны на утверждении, что после начала половой жизни ВПЧ инфицируются большинство подростков, большая часть случаев ВПЧ-инфекции носит транзитный характер, а развитие рака в течение этого короткого периода практически невозможно.

Существуют специфические обстоятельства, оправдывающие раннее начало цервикального скрининга. Это относится к сексуально отягощенным подросткам, а также к тем, кто страдает заболеванием или получает лечение, компрометирующее иммунную систему.

Определение оптимальной частоты цервикального скрининга для женщин затруднительно. Американское общество гинекологов и Американское общество акушеров-гинекологов рекомендуют ежегодный цитологический скрининг при применении традиционного Пап-теста и скрининг с интервалом в 2 года при использовании жидкостной цитологии. Оба общества признают, что интервал скрининга для женщин старше 30 лет, имевших 3 последовательных удовлетворительных исследования, может быть увеличен с 2 до 3 лет. ВИЧ-позитивные, а также женщины с иммуносупрессией другого генеза должны продолжать ежегодный скрининг.

Существующие в России нормативные документы также не дают однозначных ответов на вопросы, касающиеся времени начала скрининга РШМ и временного интервала между тестами. Так, Приказ МЗ СССР №1253 от 1976 г. предписывает начинать скрининг с 18 лет, Приказ МЗ РФ № 103 от 2002 г. — с 35 лет, а Приказ МЗ РФ № 50 от 2003 г. о проведении целевой диспансеризации в Москве — с 30 лет. На практике в России проводится оппортунистический (добровольный или при возможности) скрининг, в котором участвует 14–30% женского населения, а межскрининговый интервал варьирует от 1 до 5 лет.

С недавнего времени наблюдается рост внимания к микробицидам — современным веществам местного действия в составе средств барьерной защиты, предотвращающим передачу вирусов и других патогенов, вызывающих ИППП, в том числе ВИЧ. Они могут быть в виде презервативов, диафрагм, таблеток, крема, геля и др. и содержать нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы антиретровирусов. Одним из наиболее эффективных методов доставки микробицидов являются вагинальные кольца.

Микробициды воздействуют на отдельные этапы жизненного цикла вирусов. Идеальный микробицид будет работать в трех направлениях: во-первых, лизировать вирусы во влагалище и шейке матки; во-вторых, предотвращать проникновение выживших вирусов в клетки хозяина; в-третьих, блокировать обратную транскриптазу — фермент, необходимый для репликации вирусов, попадающих в клетки. В то же время, эффективный микробицид не должен вызывать раздражение слизистой влагалища и шейки матки, повышающее риск инфицирования, а также отрицательно воздействовать на нормальную микрофлору нижнего отдела генитального тракта женщины и изменять кислотность влагалищной среды.

Массовые испытания микробицидов начались в конце 2004 г. в США, Африке и Азии. Единственный потенциальный микробицид, полностью прошедший клинические испытания, — ноноксинол-9 (Н-9) разрушает клеточные мембраны, оказывая повреждающее действие на слизистую влагалища, и, тем самым, не только не уменьшает,

но увеличивает риск передачи ВПЧ и ВИЧ. Проанализированы 9 рандомизированных контролируемых исследований с использованием Н-9: пять исследований были включены в обзор, четыре — в мета-анализ. Результаты четырех исследований (Roddy, 1998; Roddy, 2001; Richardson, 2001; Van Damme, 2001) ($n = 3454$) показали, что риск инфицирования ВИЧ не снижается у женщин, использовавших Н-9 (относительный риск 1,12; 95% доверительный интервал 0,88–1,42). Результаты трех исследований (Roddy, 1998; Richardson, 2001; Van Damme, 2001) ($n = 1795$) показали, что риск развития поражений гениталий достоверно выше у женщин, использовавших Н-9 (относительный риск 1,18; 95% доверительный интервал 1,02–1,36) [51]. В связи с этим FDA запретил использование этого препарата в США в качестве средства барьерной контрацепции.

На сегодняшний день протективное действие в отношении инфицирования вирусами (в том числе ВИЧ) доказано для PRO 2000 в концентрации 0,5% и VivaGel. Кроме того, в 16 странах мира проводятся клинические испытания 61 микробицида с участием более 60 000 супружеских пар. Эксперты прогнозируют, что эффективный микробицид появится на рынке уже к 2010 году. К сожалению, в нашей стране исследование микробицидов находится только на доклинической стадии.

Другой путь активной профилактики вирусной инфекции — вакцинация. В настоящее время имеются 2 зарегистрированные кандидатные коммерческие вакцины против ВПЧ. Гардасил (MSD) — квадριвалентная вакцина, включающая низкоонкогенные 6 и 11 типы вдобавок к 16 и 18, лицензирован в Европе в сентябре 2006 г., в России — в октябре 2006 г. Церварикс (GSK) включает 16 и 18 типы, лицензирован в Европе позднее — в 2007 г., в России — в 2008 г.

Анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований эффективности двух кандидатных вакцин с участием девочек-подростков и молодых женщин показал 94,7% эффективность в предотвращении инфицирования, 96% — в отношении персистирующей цервикальной инфекции (в течение 6 мес), 100% — в отношении персистирующей цервикальной инфекции (в течение 12 мес), 95,7% — в профилактике развития цитологических нарушений, 100% защиту от развития CIN всех степеней [52].

Серопротективный уровень антител против ВПЧ 16 и 18 типов достигался у 100% вакцинированных и наблюдался через 18 мес после введения последней дозы вакцины. Антитела сохранялись на протяжении 4,5 лет последующего наблюдения после введения первой дозы [53, 54].

Дополнительными преимуществами вакцины Церварикс является обеспечение перекрестной защиты у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса (31 и 45), а также более выраженного и длительного иммунного ответа за счет адъювантной системы AS04, превосходящий таковой при использовании солей алюминия (титр антител при применении AS04 был в 2 раза выше на протяжении 4 лет после введения первой дозы) [55]. Вакцина Гардасил обеспечивает защиту от развития аногенитальных кондилом и ювенильного респираторного папилломатоза, вызываемых ВПЧ 6, 11 типов.

У подростков и молодых женщин, исходно серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и/или 18 типов, вакцина вызывает выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин; при этом титр антител был

значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. Таким образом, необходимость в общеклиническом, гинекологическом обследовании и ВПЧ-тестировании перед вакцинацией отсутствует [54]. Серологический ответ на введение двухвалентной вакцины в 2 раза выше у девочек 10–14 лет, чем у женщин 15–25 лет, что указывает на целесообразность вакцинации в более раннем возрасте [56].

Вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари прививок 29 стран мира, из них в 6 странах — и для мальчиков. В России вакцинация против ВПЧ пока проводится на альтернативной основе.

Квадριвалентная вакцина уже лицензирована в Великобритании для использования у мальчиков в возрасте 9–15 лет, хотя III фаза клинических испытаний, оценивающая иммуногенность и эффективность вакцины против ВПЧ у мужчин, все еще продолжается. Тем не менее, результаты одного опубликованного мультицентрового исследования квадριвалентной вакцины, сходной с Гардасил, введенной 10–15-летним подросткам (506 девочкам и 510 мальчикам), показали высокий уровень иммуногенности (> 99%) для всех четырех типов (6,11,16,18) как у мальчиков, так и у девочек [57, 58].

Национальный обзор сексуальных отношений и образа жизни (NATSAL) в Великобритании в 2000 г. показал, что 34,6% мужчин в возрасте 16–44 лет имели более 10 сексуальных партнеров в сравнении с 19,4% среди женщин. Таким образом, мужчины имеют больший риск инфицирования и трансмиссии ВПЧ, чем женщины. Отсюда, каждый вакцинированный мужчина может

уменьшить инфекционный риск более чем для одной женщины [59]. Прогнозируемая эффективность специфической вакцинации женщин в отношении инфицирования ВПЧ составит лишь 60–75% по сравнению с гендерно-нейтральной стратегией вакцинации. Исторически гендерно-специфические программы иммунизации демонстрировали меньшую эффективность, чем гендерно-нейтральные.

Тем не менее, в настоящее время нет убедительных доказательств, свидетельствующих о снижении частоты ВПЧ-инфекции у женщин в результате вакцинации мальчиков. Уменьшение частоты генитальных кондилом как результат вакцинации квадριвалентной вакциной, наблюдаемый у женщин, пока не продемонстрирован у мужчин [6]. Не следует забывать, что ВПЧ 16 и 18 также ассоциируются и с нецервикальными злокачественными новообразованиями, включая рак вульвы, полового члена, анальный и орофарингеальный раки. Согласно мировым данным, более 28 000 ежегодно регистрируемых злокачественных новообразований у мужчин связывают с ВПЧ 16 и 18 типов. Так, в Дании и Швеции 90% анального рака среди женщин и 100% среди гомосексуальных мужчин оказались позитивными в отношении ВПЧ высокого риска. Установлено, что анальный рак чаще ассоциируется с ВПЧ 16 типа, чем цервикальный [60]. В ряде исследований установлено, что ВПЧ 16 типа ответствен за 87–95% ВПЧ-позитивных орофарингеальных раков. Показано 14-кратное возрастание риска развития орофарингеального рака среди ВПЧ-позитивных пациентов [61].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. — Томск, 2002. — 100 с.
2. Waggoner S. Cervical cancer // *Lancet*. — 2003. — V. 361. — P. 2217–2225.
3. GLOBOCAN database. — Доступно на: <http://www-dep.iarc.fr/> last access 25.01.2007.
4. Козаченко В.П. Рак шейки матки // *Современная онкология*. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 2–4.
5. Waxman A.G. Cervical cancer screening in the early postvaccine era // *Obstet Gynecol. Clin. N. Am.* — 2008. — № 35. — P. 537–548.
6. Tristan A., Flander A. Human papillomavirus (including vaccines) // *Obstet Gynecol. and Reprod. Medicine*. — 2007. — № 17. — P. 324–329.
7. Winer R.L., Feng Q., Hughes J.P. et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197. — P. 279–282.
8. Rosenfeld W.D., Vermund S.H., Wentz S.J. et al. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents // *AJDC*. — 1989. — V. 143. — P. 1443–1447.
9. Moscicki A.B., Palefsky J., Gonzales J. et al. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors // *Pediatric Res.* — 2000. — V. 28, № 5. — P. 507–513.
10. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // *Obstet Gynecol. Clin. N. Am.* — 2008. — V. 35. — P. 633–643.
11. Moscicki A.B., Burt B.G., Kanowitz S. et al. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women // *Cancer*. — 1999. — V. 85. — P. 1139–1144.
12. Bosh F.X., Burchell A.N., Shiffmann M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. — 2008. — V. 25, № 10. — P. 1–16.
13. Herrero R., Brinton L.A., Reerves W.C. et al. Sexual behaviour, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population // *Cancer*. — 1990. — V. 65, № 2. — P. 380–386.
14. Mosher W.D., Chandra A., Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15–44 years of ages. — 2005. — V. 354. — P. 2645.
15. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 182–192.
16. Савельева И.С., Волкова О.И., Гордничева Ж.А. Репродуктивное поведение и репродуктивное здоровье глазами подростков: потребности и нужды // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2006. — № 4. — С. 23–33.
17. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. — Кишинев, 1991. — С. 85.
18. Berrington de Gonzalez A., Sweetland S. et al. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. — 2004. — V. 90, № 9. — P. 1787–1791.
19. Fisher M., Rosenfeld W.D., Burk R.D. Cervicovaginal human papillomavirus infection in suburban adolescents and young adults // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 119. — P. 821–825.
20. Taina E., Erkkola R., Kilku P. et al. Sexual behaviour and cervical intraepithelial neoplasia in teenagers // *Ann Chirug. et Gynecol.* — 1997. — V. 76, № 202. — P. 88–90.

21. Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet*. — 2001. — V. 357, № 9271. — P. 1831–1836.
22. Hildesheim A., Mann V., Brinton L. et al. Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer*. — 1999. — V. 49. — P. 335–340.
23. Villiens E.M., Wagner D., Schneider A. et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology // *Lancet*. — 1997. — V. 1. — P. 703–706.
24. Heinrich I., Heinrich J. Chlamydia infection und CIN // *Zbl. Gynakol.* — 1994. — V. 116, № 7. — P. 410–415.
25. Moscicki A.B., Winkler B., Irwin C.E. et al. Differences in biologic maturation, sexual behaviour and sexually transmitted disease between adolescents with and without CIN // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 115. — P. 487–493.
26. Wallin K.L., Wiklund F., Luostarinen T. et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma // *Int. J. Cancer*. — 2002. — V. 101, № 4. — P. 371–374.
27. Silins I., Ryd W., Strand A. et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus // *Int. J. Cancer*. — 2005. — V. 116, № 1. — P. 110–115.
28. Schiffman M.N., Haley N.J., Felton J.S. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix // *Cancer. Res.* — 1987. — № 47. — P. 3886–3888.
29. Acladios N., Sutton C., Mandal D. et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Int. J. Cancer*. — 2002. — V. 98, № 3. — P. 435–439.
30. Dutta P.K., Padhy A.U., Midutta M. et al. A case-control study of cancer cervix patients attending common hospital // *Indian. J. Cancer*. — 1990. — V. 27, № 2. — P. 101–108.
31. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. The natural history of cervical papillomavirus infection in young women // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338. — P. 423–428.
32. Rosenfeld W.D., Rose E., Vermund S.H. et al. Follow-up evaluation of cervicovaginal human papillomavirus infection in adolescent // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 121. — P. 307–311.
33. Moscicki A.B., Shiboski S., Broering J. et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 132. — P. 277.
34. Wright J.D., Davila R.M., Pinto K.R. et al. Cervical dysplasia in adolescents // *Obstet Gynecol.* — 2005. — V. 106. — P. 115–120.
35. Mount S.L., Papillo J.L. A study of 10 296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnosis in Northern New England // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103. — P. 539.
36. Perlman S.E., Lubianca J.N., Kahn J.A. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP) // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2003. — V. 325. — P. 527.
37. Case A.S., Rocconi R.P., Straughn J.M.Jr. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes // *Obstet Gynecol.* — 2006. — V. 108. — P. 1369.
38. Syrjanen K., Kataja V., Yliskoski M. et al. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system // *Obstet Gynecol.* — 1992. — V. 79. — P. 675.
39. Lungu O., Xiao W. S., Felix J. et al. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia // *JAMA*. — 1992. — V. 267. — № 18. — P. 2493–2496.
40. Johnson T.L., Joseph C.L., Caison-Sorey T.J. Prevalence of HPV 16 and 18 DNA sequences in CIN III lesions of adults and adolescents // *Diagn. Cytopathol.* — 1994. — V. 3, № 10. — P. 276–283.
41. Moscicki A.B., Shiboski S., Hills N.K. et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women // *Lancet*. — 2004. — V. 364. — P. 1678–1683.
42. Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2004. — V. 17. — P. 303–311.
43. Moore K., Cofer A., Elliot L. et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment and outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — V. 197. — P. 141–146.
44. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 731–738.
45. Murthy N.S., Sehgal A., Satyanarayana L. Risk factors related to biological behaviour of precancerous lesions of the uterine cervix // *Brit. J. Cancer*. — 1990. — V. 61, № 5. — P. 732–736.
46. Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S. et al. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer // *Vaccine*. — 2006. — V. 24, № 3. — P. 342–351.
47. Moscicki A.B., Palefsky J., Gonzales J. et al. Colposcopic and histologic findings and human papillomavirus DNA test variability in young women positive for HPV DNA // *J. Inf. Dis.* — 2002. — V. 166. — P. 951–957.
48. Moscicki A.B. Impact of HPV infection in adolescent populations // *J. Adolesc. Health*. — 2005. — V. 37. — P. 3–9.
49. Moscicki A.B., Hills N.K., Shiboski S. et al. Risks for incident human papillomavirus infections and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females // *JAMA*. — 2001. — V. 285. — P. 2995.
50. Saslow D., Runowicz C., Solomon B. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer // *CA Cancer. J. Clin.* — 2002. — V. 52. — P. 342–362.
51. Cutler B., Justman J. Vaginal microbicides and the prevention of HIV transmission // *The Lancet. Inf. Dis.* — 2008. — V. 8, № 11. — P. 685–697.
52. Monsonego J. Eurogin 2006 expert consensus report innovations in cervical cancer prevention: science, practice and actions // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — V. 103. — P. 7.
53. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1928–1943.
54. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2006. — V. 367. — P. 1247–1255.
55. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2004. — V. 364. — P. 1757–1765.
56. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine with novel AS04 adjuvant in pre-teens/ adolescents // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington, 2005.
57. Kubba T. Human papillomavirus vaccination in the United Kingdom: what about boys? // *Reproductive health matters*. — 2008. — V. 16, № 32. — P. 97–103.
58. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women // *Paediatrics*. — 2006. — V. 118. — P. 2135–2145.
59. Svare E.I., Kjaer S.K., Worm A.M. et al. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women // *Sex. Transm. Inf.* — 2002. — V. 78. — P. 215–218.
60. Frish M., Fenger C., Brule A.J. et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomavirus // *Cancer. Research*. — 1999. — V. 59. — P. 753–757.
61. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // *New. Engl. J. of Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1944–1956.