

Вакцинация как эффективный метод профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы)

В.Н. Прилепская[✉], К.И. Гусаков, Н.М. Назарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Аннотация

Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) и других заболеваний аногенитальной области доказана и общеизвестна. Несмотря на это, ежегодно отмечается рост показателей заболеваемости РШМ. Специфические методы противовирусного лечения ВПЧ не разработаны, а единственным действенным способом предотвращения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний является профилактика инфицирования. В целом ряде рандомизированных клинических исследований продемонстрирована чрезвычайно высокая (до 100%) эффективность вакцин от ВПЧ. В настоящее время вакцина от ВПЧ одобрена Всемирной организацией здравоохранения и включена в национальные программы иммунизации 86 государств, а в 17 странах применяется гендерно-нейтральная программа, предусматривающая вакцинацию девочек и мальчиков. В клинической практике Австралии, США и странах Европейского союза, в частности в Италии, Германии, Франции, где вакцинация от ВПЧ включена в национальную программу вакцинации, отмечается высокая эффективность вакцинации в течение 10 и более лет после нее.

Ключевые слова: вакцинация, вирус папилломы человека, рак шейки матки.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Назарова Н.М. Вакцинация как эффективный метод профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (2): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190396

Review

Vaccination as an effective method of prevention for cervical diseases associated with human papillomavirus (literature review)

Vera N. Prilepskaya[✉], Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarova

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Abstract

The role of human papillomavirus (HPV) in the development of cervical cancer and other diseases of the anogenital area has been proven and well known. Despite this, the incidence of cervical cancer is growing every year. Specific methods of HPV treatment are not developed, and the only effective method of cervical cancer prevention is to prevent infection itself. A number of randomized clinical trials have demonstrated extremely high (up to 100%) effectiveness of HPV vaccines. Currently, the HPV vaccine is approved by WHO and included in the National Immunization Program of 86 countries, 17 countries use gender-neutral program. In the clinical practice of Australia, USA and countries of the European Union, in particular Italy, Germany and France, high efficiency of vaccination for 10 or more years is reported.

Key words: vaccination, human papillomavirus, cervical cancer.

For citation: Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Nazarova N.M. Vaccination as an effective method of prevention for cervical diseases associated with human papillomavirus (literature review). Gynecology. 2019; 21 (2): 23–27. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190396

Вирус папилломы человека

В 2016 г. в России зарегистрировано более 17 тыс. случаев рака шейки матки (РШМ) в год, в целом в течение 10 лет заболеваемость РШМ в России возросла более чем на 20% [1]. Среди женщин репродуктивного возраста (до 45 лет) РШМ занимает 2-е место после рака молочной железы по частоте заболеваемости и 1-е – по смертности [2].

Как известно, вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает не только злокачественные поражения шейки матки (ШМ), но и рак анального канала, ротовой полости и гортани, интраэпителиальные неоплазии влагалища и вульвы, весьма часто встречаются аногенитальные кондиломы. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется 40 тыс. ВПЧ-ассоциированных случаев рака вульвы и влагалища, 100 тыс. случаев рака анального канала, 400 тыс. случаев рака ротовой полости и глотки [2].

В настоящее время известно более 200 типов вируса, 25 из которых обладают онкогенным потенциалом [3]. Все папилломавирусы имеют сходную генетическую структуру, в которой генетический материал представлен циркулярной ДНК, состоящей из двух областей: early (ранней) и late (поздней). Для инфицирования человека вирус должен внедриться в базальные клетки эпителия, так как только они способны к размножению. Выделяют две стадии развития папилломавирусной инфекции (ПВИ): транзиторную, когда вирус находится в «свободном состоянии», и интегра-

тивную, при которой геном ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток [4].

Онкогенный эффект ВПЧ достигается путем интеграции ВПЧ в геном клетки хозяина и вызван гиперэкспрессией белков-онкосупрессоров E6/E7, подавляющих действия белков p53 и ретинобластомы (pRb), что в дальнейшем приводит к нарушению апоптоза, неоангиогенеза и опухолевой трансформации клеток.

Основной путь передачи вируса – половой. По данным С. Critchlow, частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17–21% женщин, при наличии 5 и более – у 69–83% [5].

К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся: ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнеров и сопутствующие генитальные инфекции (*Chlamydia trachomatis*, генитальный герпес, бактериальный вагиноз). В течение первого года инфицирования ВПЧ элиминация вируса происходит в 70% случаев и в 91% – в течение 2 лет. Нахождение в организме женщины одного и того же типа ВПЧ в течение 2 лет и более рассматривается как его персистенция.

Специфического (противовирусного) метода лечения ВПЧ до настоящего времени не разработано, ввиду чего единственным действенным способом предотвращения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний, по

мнению подавляющего большинства исследователей, является первичная профилактика инфицирования ВПЧ, к которой относится вакцинация.

Вакцины и вакцинация от ВПЧ

Если обратиться к истории создания вакцин, стоит отметить, что работа над созданием вакцины против ВПЧ началась в середине 1980-х годов. Созданию вакцины предшествовало доказательство роли ВПЧ в развитии РШМ, за которое в 2008 г. немецкий ученый Харальд цур Хаузен награжден Нобелевской премией. С этих пор начались попытки создания вакцины от ВПЧ. В 1991 г. в медицинском центре Университета Квинсленда (Австралия) Ж. Жоу и Й. Фрейзер изобрели рекомбинантные вирусоподобные частицы (VLP). В 2006 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило первую профилактическую вакцину против 4 типов ВПЧ (6, 11, 16, 18). Уже во II квартале 2007 г. вакцина была одобрена к применению в 80 странах.

В июне 2007 г. в Австралии сертифицирована двухвалентная вакцина, а в сентябре этого же года – в Европейском союзе. В декабре 2014 г. FDA одобрила девятивалентную вакцину, которая эффективна против 9 типов ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. Эффективность девятивалентной вакцины в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, сопоставима с четырехвалентной вакциной [6].

Доказано, что все 3 зарегистрированные профилактические вакцины защищают от 16 и 18-го типов ВПЧ, вызывающих, как правило, более 70% всех случаев РШМ в мире, в том числе и в России. Четырех- и девятивалентные вакцины также защищают от 2 низкоонкогенных типов вируса – 6 и 11, ответственных за ~90% случаев аногенитальных кондилом.

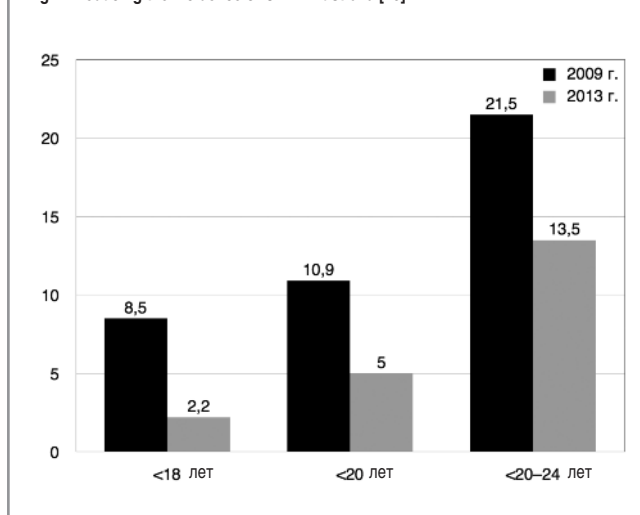
Основной путь передачи вируса – половой, поэтому основная «первичная» целевая группа, которой в первую очередь рекомендуется вакцинация, – девочки и мальчики в возрасте 9–14 лет (до начала половой жизни).

Эффективность и безопасность созданных вакцин оценены в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом (62 центра, 16 стран) исследовании FUTURE I проведена оценка заболеваемости целым рядом заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18: аногенитальными бородавками, интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), интраэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN), раком влагалища, цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–3), аденокарциномой ШМ in situ (AIS) и РШМ – в течение 4 лет после вакцинации. В исследовании продемонстрирована 100% эффективность вакцины, подтвержденная тем, что в группе вакцинированных пациенток отсутствовали случаи развития аногенитальных бородавок, VIN 2/3, VaIN 2/3, CIN 2/3, AIS и РШМ [7].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (90 центров, 13 стран) исследовании FUTURE II также оценивалось число случаев ВПЧ 16, 18-ассоциированных CIN 2/3, AIS, РШМ в течение 4 лет после вакцинации. Эффективность профилактической вакцинации составила 98% [8]. В группе контроля ВПЧ-ассоциированные поражения возникли у 42 пациенток, в то время как в группе вакцинации данные поражения возникли только у 1 женщины.

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (38 центров, 7 стран) исследовании FUTURE III оценивались такие показатели, как общая заболеваемость ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной ПВИ (6 мес и более), патология ШМ и другие гинекологические заболевания (включая CIN, VIN, VaIN, AIS, РШМ, рак влагалища, вульвы и аногенитальные кондиломы). Медиана продолжительности наблюдения составила 56 004 человеко-лет наблюдения. Эффективность вакцины для профилактики ПВИ, CIN и наружных генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, составила 88,7% [9].

Рис. 1. Снижение заболеваемости CIN в Австралии [16].
Fig. 1. Reducing the incidence of CIN in Australia [16].



В дальнейших исследованиях проводилась оценка долгосрочной эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ: в исследовании S. Kjaer и соавт. доказана 90% эффективность вакцины в предотвращении CIN 2+, аногенитальных кондилом в течение 10 лет.

В анализе данных финского регистра онкологических заболеваний использовано в качестве конечной точки развитие инвазивного рака в когорте пациенток 14–19 лет, вакцинированных (9 529 участниц) и невакцинированных (17 838 участниц) от ВПЧ. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность вакцинации. Согласно результатам анализа в группе невакцинированных пациенток выявлено 10 случаев инвазивной карциномы (8 случаев РШМ, 1 – рака ротоглотки и 1 – рака вульвы), в то время как в группе вакцинированных против ВПЧ женщин не зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100% [10].

В результате анализа данных Кокрановского обзора (2018 г.), который суммировал конечную информацию о 26 исследованиях, включивших около 74 тыс. пациентов, получены убедительные доказательства защиты вакцинации от предраковых заболеваний ШМ у девушек и молодых женщин (15–26 лет), а также у взрослых женщин (до 45 лет). При этом серьезных нежелательных явлений, связанных с применением вакцины или в процессе вакцинации, не выявлено.

По результатам исследований исходов беременностей (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г. – 6 лет), которые наступили после вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ (США, Канада, Франция) отсутствовали различия в группе вакцинированных пациенток по сравнению с общей популяцией женщин.

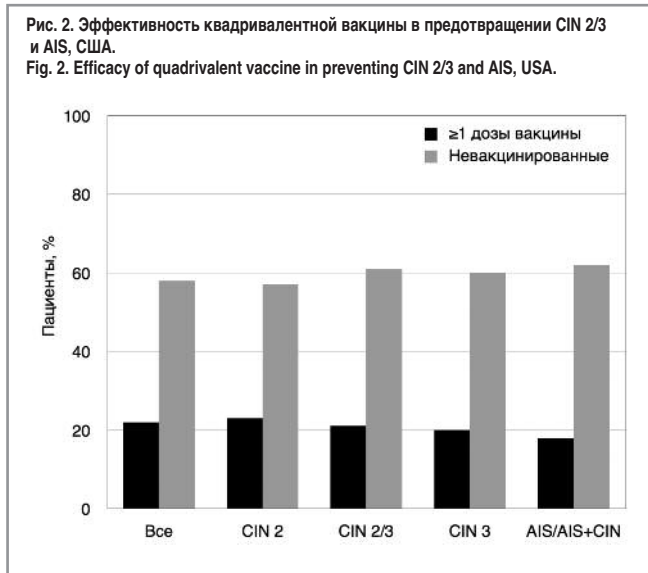
Несмотря на то что вакцинация против ВПЧ не применяется для лечения вызванных им патологических состояний, недавние исследования подтверждают ее способность снижать риск рецидива HSIL после хирургического лечения дисплазий ШМ на 64,9% [11].

Как известно, ПВИ носит рецидивирующий характер. S. Garland и соавт. опубликовали данные о снижении рецидивов после хирургического лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний у вакцинированных женщин на 88,2% [12]. Аналогичные результаты получены применительно к мужчинам: ряд ретроспективных исследований показали существенный протективный эффект вакцинации против ВПЧ как у женщин, так и у мужчин после хирургического лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [13, 14].

Национальные программы вакцинации

В настоящее время вакцина от ВПЧ включена в национальную программу иммунизации. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои нацио-

Рис. 2. Эффективность квадριвалентной вакцины в предотвращении CIN 2/3 и AIS, США.
Fig. 2. Efficacy of quadrivalent vaccine in preventing CIN 2/3 and AIS, USA.



нальные программы иммунизации (WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), а гендерно-нейтральная программа применяется в 17 странах, в частности в Австралии, США, Канаде, Германии, Новой Зеландии, Норвегии, Италии и др. Среди вакцинированных молодых женщин Австралии, США и Европейского союза получены значимые результаты применения четырехвалентной вакцины: быстрое снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ, аногенитальных бородавок, CIN легкой степени тяжести и высокой степени тяжести и инвазивного РШМ [15].

В Австралии и США, в которых ранее других начали применять вакцинацию, значения показателя распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной инфекции и аногенитальных бородавок снизились менее чем за 4 года со времени начала применения вакцины от ВПЧ [15].

В течение 6 лет применения четырехвалентной вакцины в Австралии распространенность ПВИ 6, 11, 16, 18-го типов среди женщин 18–24 лет снизилась на 86% по сравнению с невакцинированными женщинами (рис. 1) [15]. При этом, по данным статистики, распространенность ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16, 18-го типов, в Австралии сократилась на 75–80% среди женщин моложе 25 лет.

В США в когорте женщин 20–29 лет выявлено выраженное снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16 и 18-го типов, на 26–56% [16] (рис. 2). Сходные данные относительно снижения частоты регистрации интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20–40%) среди вакцинированных в сравнении с невакцинированными женщинами 11–27 лет получены в штате Квинсленд, Австралия. В штате Виктория (Австралия) среди вакцинированных (1 и более доз) женщин 12–26 лет (в 2007 г.) установлено снижение частоты случаев CIN 2/3 и AIS с 39 до 5% в сравнении с невакцинированными женщинами (см. рис. 1).

Аналогичные данные опубликованы в Канаде, где также показано снижение частоты случаев интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20–45%) среди вакцинированных девочек в возрасте 14–17 лет в сравнении с невакцинированными [16]. При оценке эффекта вакцинации против ВПЧ в Канаде выявлено снижение частоты случаев CIN 2+ на 69% в популяции пациентов 15–17 лет, проходящих программу скрининга (в сравнении с невакцинированными), после внедрения программы вакцинации против ВПЧ [17].

По результатам повторного одномоментного исследования, проведенного в Австралии в 2017–2018 гг. и включившего данные наиболее длительного периода наблюдения за вакцинированными девушками в возрасте 12–26 лет, по-

лучены данные о снижении распространенности типов ВПЧ, входящих в состав квадριвалентной вакцины, на 92% – в когорте женщин в возрасте 18–35 лет.

В странах с охватом вакцинацией более 50% женской популяции показатель распространенности ВПЧ 16, 18-ассоциированной инфекции в поствакцинальный период в сравнении с довакцинальным достоверно снизился на 68%, частота регистрации аногенитальных бородавок достоверно уменьшилась на 61% в когорте девочек 13–19 лет [15].

В настоящее время доказано, что наиболее эффективным методом профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний является вакцинация, которая позволяет предупредить развитие РШМ, вульвы и влагалища, генитальных кондилом, AIS, цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3, внутриэпителиальной неоплазии вульвы 1/2/3 и внутриэпителиальной неоплазии влагалища степени 1/2/3.

Прогресс продолжается, и на разных стадиях исследований находятся терапевтические вакцины. В настоящее время II стадию клинических исследований проходит бивалентная (ВПЧ 16/18) терапевтическая вакцина GTL001. Она разработана для профилактики развития РШМ у женщин, уже инфицированных ВПЧ 16 или 18-го типа с нормальной цитологической картиной или поражениями легкой степени тяжести. На I стадии исследования на мышах продемонстрирована 100% эффективность вакцины: у всех привитых животных отмечено полное исчезновение новообразований к 60-му дню исследования [18]. Несмотря на многообещающие результаты в перспективе, потребуется оценить эффективность и безопасность таких вакцин.

В России в настоящее время доступна и четырех-, и двухвалентная профилактические вакцины от ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx). При этом серьезных нежелательных эффектов, связанных с применением вакцинации, не зарегистрировано ни в одной стране.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Грецова О.П., Костин А.А. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (3).
[Gretsova O.P., Kostin A.A. et al. Zaboлеваemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2017; 4 (3) (in Russian).]
2. Bruni L et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. Diego Chouhy et al. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. Gen Virol 2015; 94 (11): 2480–8. DOI: 10.1099/vir.0.055137-0
4. Довлетханова Э.П., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Dovletkhanova E.P., Prilepskaia V.N. Papillomavirusnaia infektsiia. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty. GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
5. Koutsky L et al. A Cohort Study of the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 in Relation to Papillomavirus Infection. N Engl J Med 1992; 327: 1272–8. DOI: 10.1056/NEJM199210293271804
6. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>

7. Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1928–43.
8. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
9. Joura EA. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
10. Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565–80.
11. Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *FUTURE I and II study group. BMJ* 2012; 344: e1401.
12. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al. HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139 (12): 2812–26.
13. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 891–8.
14. Deshmukh A, Cantor SB, Fenwick E et al. Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: the time is now. *Vaccine* 2017; 35 (38): 5102–9.
15. Harper DM. HPV vaccines – Review of the first decade. *Gyn Onc* 2017; 146: 196–204.
16. Joura EA et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 711–23. Suppl. disease. Abstract MSS 2–5 presented at EUROGIN 2015, Seville, Spain.
17. Steben M. Review of the impact and effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (12): 1635–45.
18. Esquerre M, Bouillette-Marussig M. GTL001, a bivalent therapeutic vaccine against human papillomavirus 16 and 18, induces antigen-specific CD8+ T-cell responses leading to tumor regression. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174038.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Гусаков Кирилл Ильич – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kigusakov@gmail.com

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Kirill I. Gusakov – Graduate Student, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kigusakov@gmail.com

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grab2@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019