

Вакцинация в современном мире

М.Г. Галицкая, М.И. Ивардава

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Папилломавирусная инфекция у мальчиков и молодых мужчин. Возможности ее первичной профилактики

Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 10.12.2008 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

У молодых сексуально активных мужчин аногенитальная инфекция, связанная с вирусом папилломы человека (ВПЧ), инициирует генитальные бородавки полового члена, рак полового члена, перианальный и анальный рак. Кроме того, ВПЧ-инфекция мужчин вызывает инфекцию и последующие заболевания шейки матки и других органов у женщин. Появившаяся возможность прививать от ВПЧ-инфекции мальчиков и молодых мужчин дает гарантированную защиту от серьезных заболеваний не только им самим, но и девушкам и женщинам, с которыми мужчины могут иметь сексуальные отношения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, мужчины, профилактика.

Особенности проявления папилломавирусной инфекции у женщин и мужчин

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к подгруппе А семейства паповирусов (*Papoviridae*). Вирионы ВПЧ сферической формы, в диаметре до 55 нм [1]. Репродукция ВПЧ происходит в ядрах клеток, где вирусная ДНК присутствует в виде эписомы. Это первая особенность, отличающая ВПЧ от других онкогенных ДНК-содержащих вирусов. Вторая особенность заключается в том, что состояние клетки хозяина регулирует экспрессию вирусного генома. Однако вирусный ген, ответственный за репликацию клеточной ДНК, также может транскрибироваться, заставляя клетку хозяина снова и снова делиться вместе с ВПЧ, что приводит к продуктивному типу воспаления. ВПЧ инфицирует клетки эпителия, вызывая появление кожных бородавок и папиллом слизистой оболочки мочеполовых, дыхательных путей и пищеварительного тракта, а также интраэпителиальных неоплазий различной степени градации [2].

Использование современных алгоритмов диагностики и широкое внедрение молекулярно-биологических мето-

дов позволило обнаружить десятки типов папилломавирусов, отличающихся по эпидемиологической роли. В настоящее время выявлено более 100 типов ВПЧ, специфичных по тропности к различным тканям [3]. Известно, что ВПЧ 2-го типа поражает преимущественно кожу, вызывая появление бородавок. ВПЧ 6-го и 11-го типов относят к группам низкой степени онкогенного риска и легкой степени цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и ассоциируют с развитием генитальных кондилом (множественных выростов соединительной ткани, покрытых многослойным плоским эпителием) [1, 4]. Для аногенитальной области специфичны 14 типов ВПЧ высокой степени онкогенного риска [5]. ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 36, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 типов вызывают CIN I, II, III степени, рак шейки матки, вульвы, полового члена и ануса. ВПЧ этих типов обнаруживают в 80–90% образцов с CIN II, III степени и в 98% инвазивного рака.

Вирус папилломы человека широко распространен в популяции. Уже сегодня инфекция, вызванная ВПЧ, — наиболее распространенное в мире вирусное заболевание, передающееся половым путем. У женщин, как и у

M.G. Galitskaya, M.I. Ivardava

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Papilloma viral infection among boys and young men. Primary prevention

Young sexually active men may have anogenital HPV-related infection, which can cause the genital penis verruca, penis cancer, perianal and anal cancer. Besides, men's HPV-infection may cause an infection and subsequent diseases of cervix of the uterus and other organs among women. The available opportunity to inoculate boys and young men against HPV-infection provides for 100% guaranteed protection from severe diseases not only for boys and young men but also for girls and women, who men may have sexual intercourse with.

Key words: papilloma viral infection, men, prevention.

мужчин, доминирующим кофактором, способствующим развитию ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность. В целом, рак гениталий, как и выявление ВПЧ, регистрируется чаще среди пациентов, рано начавших половую жизнь, имеющих большое количество половых партнеров и частые анальные половые контакты [6]. Так, высок процент обнаружения этого вируса у сексуально активных подростков и молодых людей, особенно у не применяющих барьерные методы контрацепции (презервативы). Вторым важнейшим кофактором инфицирования, снижающим местный иммунитет за счет уменьшения количества и нарушения функции клеток Лангерганса, является урогенитальная инфекция: герпесвирусы, уреаплазмоз, хламидии, трихомонады [2]. К кофакторам инфицирования ВПЧ относятся также злоупотребление алкоголем, курение и иммунодефициты [7]. Представляют интерес исследования частоты инфицирования ВПЧ у партнеров гетеросексуальных женщин. Имеются данные двух популяционных исследований мужчин, проведенных в Италии в 1999 г. При обследовании проводили визуальный осмотр, пенископию с помощью кольпоскопа и биопсию. Первое исследование имело выборку 163 партнеров женщин, наблюдавшихся 6 лет по поводу генитальной ВПЧ инфекции и ассоциированных с ней предраковых поражений. ВПЧ-инфекция выявлена в 30,4% [8]. Второе исследование проведено у 210 мужчин, половые партнерши которых имели CIN I, II, III степени. Субклинические поражения гениталий обнаружены в 70% случаев [9]. Возможно, столь большой разброс результатов исследований объясняется отсутствием прямого определения ДНК ВПЧ методом ПЦР. Однако сам факт необходимости совместного обследования и лечения партнеров с ВПЧ не вызывает сомнения. Носительство ВПЧ не является пожизненным. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при отсутствии отягощающих факторов в течение 3 лет нетяжелые плоскоклеточные внутриэпителиальные поражения, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50–62% наблюдений. По сведениям ученых Калифорнийского университета (США), у 70% молодых ВПЧ-инфицированных людей ДНК ВПЧ перестает определяться на протяжении 24 мес. Скорость элиминации значительно снижается при инфицировании несколькими видами ВПЧ, при наличии в анамнезе кондилом. В то же время среди женщин, у которых, по меньшей мере, 3 раза (с промежутками в 4 мес) были получены положительные результаты определения ВПЧ, риск тяжелых онкогенных поражений эпителия возрастал в 14 раз.

Последствия инфицирования ВПЧ у мальчиков и молодых мужчин

У мужчин ВПЧ-инфекция имеет прямую зависимость с раком анальной области, с ней связано приблизительно 85% плоскоклеточного рака анальной области. Аналогично приблизительно 50% раковых образований полового члена, 30–70% рака ротоглотки и 10% раковых образований гортани могут быть отнесены к ВПЧ-инфекции. Возрастает внимание к ВПЧ-инфекции и риску рака анальной области у гомосексуалистов. Исследования в этой области регистрировали уровень приобретения анальной ВПЧ-инфекции и их связи с плоскоклеточными интраэпителиальными заболеваниями анальной области. Рак анальной области и шеечный рак имеют общую черту, которая связывает их с инфекцией ВПЧ [10]. В этих исследованиях было показано, что анальная ВПЧ-инфекция связана с анальным сексом [11–14].

Интерес ученых в настоящее время также сфокусирован на роли мужчины в передаче ВПЧ женщинам и ее вкладу в тяжесть цервикального рака [15–17].

Рак анальной области

Рак анальной области широко распространен: приблизительно о 99 000 новых случаев анального рака было доложено в 2002 г., 40% этих случаев наблюдалось у мужчин и 60% — у женщин. Появляется тенденция к увеличению числа заболевших во всем мире. Вероятно, это связано с увеличением числа ВПЧ-инфицированных. За период с 1973 по 2000 гг. частота рака анальной области выросла в США в 2 раза среди мужчин (160%) по сравнению с 78% — у женщин [18]. Уровень заболеваемости особенно высок среди гомосексуалистов и среди ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин [19]. Подобно цервикальному раку большинство инвазивных анальных карцином (65%) являются плоскоклеточными карциномами, которые развиваются из предраковых болезней (повреждений). ВПЧ-инфекция была обнаружена в 80% или более раковых заболеваний и в большинстве случаев определялся ВПЧ 16-го типа (более 87% ВПЧ позитивных опухолей) [20]. ВПЧ 18-го типа стоит на втором месте, другие типы обнаруживаются реже. ДНК ВПЧ обнаруживается в большинстве случаев анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN), а превалирование ВПЧ в пораженной ткани увеличивается пропорционально выраженности повреждений: 75% — при AIN1, 86% — при AIN2 и 94% — при AIN3 [21]. Результаты исследований подвергаются серологическим измерениям антител против ВПЧ 16-го и 18-го типов, которые сопоставимы с результатами исследований ДНК [20].

Рак полового члена

Рак полового члена (РПЧ) встречается менее, чем у 0,5% жителей мужского пола. В западных странах частота встречаемости РПЧ, как правило, менее одного случая на 100 000 мужчин, большее количество случаев наблюдается в странах Латинской Америки, таких как Бразилия, Перу и Колумбия (уровень заболеваемости составляет от 1,5 до 3,7 на 100 000 населения), далее следует Уганда (2,8 на 100 000 населения) и 1,7 на 100 000 населения в отдельных регионах Тайланда и Индии [22]. Географическая корреляция между случаями рака пениса и цервикального рака, а также соответствие этих двух видов новообразований в женатых парах подтвердила предположение об общей этиологии этих болезней [23]. ДНК ВПЧ обнаруживается приблизительно в 40–50% всех случаев раковых образований пениса, подтвержденных серологически обнаружением ВПЧ 16-го и 18-го типов. При этом ВПЧ 16-го типа распространен в меньшей степени, чем ВПЧ 18-го типа [20].

Остроконечные бородавки (кондиломы) у мужчин и женщин

Половая ВПЧ-инфекция является причиной широкого спектра остроконечных бородавок. Хотя их наличие не представляет угрозу жизни, их появление значительно ухудшает ее качество. Часто кондиломы кровоточат, бывают болезненными и способствуют психосоциальным проблемам в сфере половых отношений [24]. Более чем 90% остроконечных бородавок, связано с ВПЧ 6-го и 11-го типов. В редких случаях кондиломы малигнизируют (опухоль Buschke–Lowenstein). В некоторых исследованиях у женщин с остроконечными бородавками было показано увеличение риска CIN и рака, что, вероятнее всего, говорит о наличии корреляции между инфицированием различными типами ВПЧ [25, 26]. Остроконечные бородавки представляют существенную проблему для здравоохранения. Популяционные данные по Великобритании и Австралии среди женщин 16–59 лет показывают, что распространенность остроконечных бородавок составляет приблизительно 4% [27]. Органы экспертизы Общественного здравоохранения

США сообщают о 5–6% инфицированного населения. Последние исследования включали 77 000 женщин и мужчин из скандинавских стран (в возрасте 18–45 лет), среди них распространенность остроконечных бородавок составила почти 11% [28].

Профилактика ВПЧ-инфекции

В настоящее время существует единственная в мире квад- ривалентная вакцина, позволяющая защитить от самых распространенных типов ВПЧ: 6-го, 11-го, 16-го и 18-го. Вакцина Гардасил защищает от инфицирования перечис- ленными типами ВПЧ не только женщин, но и мужчин, предотвращая онкологические заболевания как женской, так и мужской половой сферы. Кроме того, вакцина пре- дохраняет от возникновения генитальных кондилом. Клинические исследования вакцины Гардасил проводи- лись не только с участием женщин, но и мужчин. В по- следнем рандомизированном, двойном слепом, плацебо- контролируемом исследовании 4065 молодых мужчин в возрасте 16–26 лет были вакцинированы 4-валентной

вакциной против ВПЧ или плацебо [29]. Пациенты подве- рглись детальному аногенитальному осмотру, были взяты пробы с пениса, мошонки, ануса и перианальной области в начале исследования и спустя 36 мес после вакцинации. Результаты данного исследования доказали эффектив- ность вакцинации против персистирующей инфекции ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов, которая достигала 95%. В инструкции по применению данная вакцина может быть использована у мальчиков до 18 лет, но новые данные позволяют ее использовать и у молодых мужчин более старшего возраста.

В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные иммунизационные программы более, чем в 30 странах мира, а в 6 странах — в том числе и для мальчиков.

В Центре семейной вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН вакцинация мальчиков и молодых мужчин квад- ривалентной вакциной уже прово- дится. Опыт ее проведения станет отдельной темой для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов Л.Б., Смирнова А.М., Фрейдлин И.С. и др. Меди- цинская микробиология, вирусология, иммунология / Под ред. Л.Б. Борисова, А.М. Смирновой. — М., 1994. — 528 с.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплаз- менные заболевания гениталий. — М.: ИИД «Филин», 1997. — 536 с.
3. Дубинский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфек- ция // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 5. — С. 50–55.
4. Boxman I.L., Hogewoning A., Mulder L.H. et al. Detection of human papillomavirus types 6 and 11 in pubis and perianal hair from patients with genital warts // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 37, № 7. — P. 2270–2273.
5. Nindl I., Lotz B., Kuhne Heid R. et al. Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non- radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay // J. Clin. Pathol. — 1999. — V. 52, № 1. — P. 17–22.
6. Sedlacek T.V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection // Clin. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 42, № 2. — P. 206–220.
7. Yoshicava H., Nagata C., Noda C. et al. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan // Br. J. Cancer. — 1999. — V. 80, № 3–4. — P. 621–624.
8. Atlante M., Pagnini M., Villaccio B. et al. L'infezione da HPV come malattia di coppia. Prevalenza dell'infezione nel partner maschile // Minerva Ginecol. — 1999. — V. 51, № 5. — P. 161–164.
9. Frega A., Stentella P., Villani C. et al. Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1999. — V. 20, № 3. — P. 228–230.
10. Haga T., Kim S.H. et al. Detection of genetic changes in anal intraep- ithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men // J. Acquir Immune Defic. Syndr. — 2001. V. 26, № 3. — P. 256–262.
11. Palefsky J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neo- plasia in human immunodeficiency virus-positive men and women // J. Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1998. — V. 23. — P. 15–20.
12. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L. et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunod- eficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women // J. Infect. Dis. — 2001. — V. 183, № 3. — P. 383–391.
13. Xi L.F., Critchlow C.W., Wheeler C.M. et al. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants // Cancer Res. — 1998. — V. 58, № 17. — P. 3839–3844.
14. Critchlow C.W., Hawes S.E., Kuypers J.M. et al. Effect of HIV infec- tion on the natural history of anal human papillomavirus infection // AIDS. — 1998. — V. 12, № 10. — P. 1177–1184.
15. Munoz N., Castellsague X., Bosch F.X. et al. Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the dis- ease // J. Natl. Cancer. Inst. — 1996. — V. 88, № 15. — P. 1068–1075.
16. Castellsague X., Bosch F.X., Munoz N. et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346, № 15. — P. 1105–1112.
17. Castellsague X., Ghaffari A., Daniel R.W. et al. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia // J. Infect. Dis. — 1997. — V. 176, № 2. — P. 353–361.
18. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.C. et al. Human papillo- mavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal can- cer // Cancer. — 2004. — V. 101, № 2. — P. 270–280.
19. Parkin O.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // Vaccine. — 2006. — V. 21, № 24. — P. 511–525.
20. IARC. Human Papillomavirus. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risk to Humans. Lyon, 2007. — V. 90.
21. Varnai A.D., Bollmann M., Criefingholt H. et al. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis // Int. J. Colorectal. Dis. — 2006. — V. 21, № 2. — P. 135–142.
22. Curado M.P., Edwards B., Sinha H.R., Storm H. et al. Cancer Incidence in Five Continents IX // IARC Scientific Publications. — № 160. — Lyon, 2007.
23. Micali C., Nasca M.K., Innocenzi O. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2006. — V. 54, № 3. — P. 369–391.
24. Maw R.D., Reitano M., Roy M. et al. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle // Int. J. STD AIDS. — 1998. — V. 9, № 10. — P. 571–578.
25. Friis S., Kjaer S.K., Frisch M., Mellemkjaer L., Olsen J.H. Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata // The Journal of infectious diseases. — 1997. — V. 175, № 4. — P. 743–748.
26. Lacey C.J., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease // Vaccine. — 2006. — V. 24, № 3. — P. 3–11.
27. Crulich A.E. de Visser R.O., Smith A.M. Sex in Australia: knowl- edge about sexually transmissible infections and blood-borne viruses in a representative sample of adults // Aust. N. Z. J. Public. Health. — 2003. — V. 27, № 2. — P. 230–233.
28. Kjaer S.K., Tran T.N., Sparen P. et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries // J. Infect. Dis. — 2007. — V. 196, № 10. — P. 1447–1454.
29. Giuliano A.R., Tortolero-Luna G. Epidemiology of Human Papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions // Vaccine. — 2008. — V. 26. — P. 17–27.