

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, Л.А. КОЛОМИЕЦ

### New horizons for the prevention of the papilloma viral infection

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, L.A. KOLOMIYETS

Об авторах:

А.А. Хрянин — профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии НГМУ, г. Новосибирск, д.м.н.

О.В. Решетников — ведущий научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск, д.м.н.

Л.А. Коломиец — заведующий отделением гинекологии НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, д.м.н., профессор

В обзоре представлены современные взгляды на вирус папилломы человека (ВПЧ), включая эпидемиологические, иммунологические и социально-экономические аспекты, а также меры специфической и неспецифической профилактики этой инфекции. В настоящее время папилломавирусная инфекция считается главным этиологическим фактором возникновения рака шейки матки, который является первой по частоте причиной онкологической смертности у женщин репродуктивного возраста. Приводятся данные об иммунологических нарушениях, развивающихся при инфицировании ВПЧ, что обуславливает проведение местной и системной профилактики. Представлен спектр вакцин, разрешенных к применению в РФ, эффект которых доказан в многоцентровых исследованиях.

*Ключевые слова:* вирус папилломы человека, эпидемиология, качество жизни, иммунология, профилактика, вакцина.

The review presents the current points of view regarding the human papilloma viral infection including epidemiological, immunological, social and economic aspects as well as measures for the specific and non-specific prevention of the infection. Today the papilloma viral infection is considered as the key etiologic factor for developing the cervical carcinoma, which ranks first by the death rate among women of childbearing potential who die because of cancer. The data on immunological disorders in case of the human papilloma viral infection are given, which substantiates topical and systemic prevention. A range of vaccines approved in the Russian Federation, the effect of which was proved in the course of multi-center trials, is presented.

*Key words:* human papilloma viral infection, epidemiology, quality of life, immunology, prevention, vaccine.

Вирусные инфекции в настоящее время представляют собой наиболее значимую проблему для здоровья человека, учитывая высокую заболеваемость, большое их разнообразие, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения. Поэтому значение первичной профилактики в медицине занимает важнейшее место в предупреждении вирусных инфекций в глобальном масштабе.

Папилломавирусная инфекция приобретает все большее распространение в мире: по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5—3 миллионов случаев. Помимо заболеваний (аногенитальные бородавки, папилломатоз), которые являются прямым следствием генитальной папилломавирусной инфекции, имеется онкологическая патология, вызываемая этим вирусом. К ней в первую очередь следует отнести рак шейки

матки (РШМ), основным этиологическим фактором которого является вирус папилломы человека (ВПЧ). Роль определенных типов ВПЧ в возникновении РШМ общепризнана, а РШМ в последнее время относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Количество случаев злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. составило более полумиллиона, при этом на долю ВПЧ 16-го и 18-го типов пришлось более трехсот тысяч случаев [1]. Среди них в 100% случаев РШМ был обусловлен ВПЧ. В свою очередь РШМ составляет 93,5% всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей. Более 70% случаев РШМ вызваны ВПЧ 16-го и 18-го типов. ВПЧ также обуславливает развитие рака вульвы, влагалища, ануса, ротоглотки и ротовой полости (в совокупности в 6,5% случаев, табл. 1) [1]. Несомненным успехом современной медицины является выявление этиологической роли вирусов (в частности ВПЧ) в онкогенезе [2], за которое Харальду цур Хаузену в 2008 году была вручена Нобелевская премия по медицине и физиологии.

Таблица 1

Случаи злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. [1]

Показатели	Вызваны ВПЧ		% от всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей		Вызваны ВПЧ 16/18	
	анатомическая локализация	всего опухолей	%	случаи	%	случаи
Шейка матки	492 800	100	492 800	93,5	70	344 900
Вульва, влагалище	40 000	40	16 000	3,0	80	12 800
Анус	15 900	90	14 300	2,7	92	13 100
Ротоглотка	9 600	12	1 100	0,2	91	1 000
Ротовая полость	98 400	3	2 900	0,5	97	2 800
Всего			527 100			374 600

Таблица 2

Общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальными показателями цитологического исследования в разных регионах мира [3]

Регионы мира	Число обследованных	Распространенность (%)
Всего	157 879	10,4
Африка	6 226	22,1
Америка	40 399	13,0
Европа	70 129	8,1
Азия	41 125	8,0

### Распространенность ВПЧ

Генитальная папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП), среди женщин во всем мире. ВПЧ характеризуется широким спектром распространения, включая слизистые оболочки шейки матки, вагины, вульвы и ануса [1, 3]. Среди женщин, не имеющих симптоматики, инфекция выявляется в 2—44% в зависимости от возраста, географического региона и социально-экономического уровня в популяции. В результате метаанализа 78 научных исследований, проведенных по всему миру, установлено, что общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальными показателями цитологического исследования составила 10,4% со значительными различиями между регионами (табл. 2) [3].

Анализ показал также, что частота выявления инфекции была наибольшей среди молодых женщин и снижалась у лиц среднего возраста, вновь увеличиваясь у женщин старше 65 лет. Появление этого 2-го пика неясно, однако предполагается ряд возможных объяснений:

1. Реактивация ранее нераспознанной инфекции происходит из-за снижения типоспецифического иммунитета или гормональной перестройки во время менопаузы;

2. Наличие полового контакта с новым партнером в среднем возрасте;

3. Вероятен и так называемый когортный эффект, т. е. разные поколения женщин по-разному относились к случайным половым связям, имелась разная доступность средств барьерной контрацеп-

ции. Изменения сексуальной морали коснулись и разных социальных групп.

Географические и социокультурные особенности сексуального поведения женщин и их партнеров-мужчин, несомненно, вносят свой вклад в частоту заболеваемости, особенно в старших возрастных группах. Так, 80% мужчин и 65% женщин в возрасте 40—80 лет остаются сексуально активными, за исключением азиатских популяций.

У мужчин методы, основанные на определении ДНК, обнаруживают ВПЧ в уретре, анальной слизистой и ротовой полости примерно в 3,5—45%. Однако в целом в сравнительных исследованиях частота обнаружения ВПЧ у мужчин в 2—3 раза ниже, чем у женщин. Причиной этого может быть недостаточная пока валидизация диагностических тест-систем у мужчин и трудность получения материала.

Доказательствами прямого пути передачи вируса при половом контакте являются следующие: возникновение аногенитальных бородавок у партнера; заражение обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; выявленная во многих исследованиях ассоциация инфицирования ВПЧ с количеством половых партнеров в течение жизни и у мужчин, и у женщин в равной степени; и, наконец, высокий риск заражения с новым половым партнером.

Существуют и другие пути передачи, например, орально-генитальный или анальный, а также при рукопожатии, так как в отдельных случаях ВПЧ обнаруживается на подушечках и под ногтями паль-

цев рук, однако последний путь передачи не имеет существенного значения. Имеются сведения о возможности заражения генитальной инфекцией ВПЧ через пол и сидения в помещениях для купания общего пользования, однако это встречается крайне редко, как и перинатальный путь передачи ВПЧ от инфицированной матери ребенку [3]. Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте [4, 5], даже если имел место не проникающий половой контакт [5, 6].

В настоящее время известно, что использование презервативов не гарантирует 100% защиты, а только снижает риск передачи ВПЧ [5—8]. Особенно это относится к презервативам 1-й генерации, которые имеются в России (в Европе доступны презервативы 3-й генерации), поэтому становится очевидным, что столь популярный индивидуальный метод профилактики ИППП не обеспечивает выраженной защиты в отношении вирусных инфекций даже при правильном и постоянном его использовании.

Среди факторов риска заражения ВПЧ на первом месте стоит ранний сексуальный дебют. Однако эта ассоциация считается не столь однозначной, поскольку раннее начало половой жизни может быть маркером рискованного сексуального поведения, как большое число половых партнеров в течение жизни или конкурентное партнерство. Кроме того, не исключена роль биологических механизмов: незрелость шейки матки, неадекватная продукция протективной цервикальной слизи и шеечная эктопия, которые могут являться предрасполагающими факторами инфицирования у подростков.

Обычно ВПЧ-инфекция носит временный характер, и при первичном проникновении вируса в организм человека самоизлечение может наступить через 6—8 мес. Антитела к ВПЧ перестают выявляться через 1—1,5 года у 70—80% инфицированных женщин. Однако период реконвалесценции затягивается при повторных заражениях типами ВПЧ высокого риска, при инфекции несколькими типами папилломавирусов, а также при увеличении возраста пациентки.

### Качество жизни и ВПЧ

Экономический ущерб от ВПЧ трудно переоценить: так, только в США ежегодные затраты на здравоохранение, связанные с ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания, составляют 2,3—4,6 миллиарда долларов. По этому показателю инфекция занимает второе место после ВИЧ среди ИППП.

Кроме того, ВПЧ существенно снижает качество жизни инфицированных лиц, включая широкий спектр эмоциональных, социальных и сексуальных проблем [9]. Во-первых, несмотря на отсутствие летальных случаев, аногенитальные бородавки наносят существенный вред здоровью, снижают качество интимной жизни пациентов, требуют длительного лечения и весьма часто рецидивируют независимо от метода лечения. Во-вторых, у жен-

щин с выявленной ВПЧ-инфекцией возникают серьезные психологические нарушения, включающие страх, стресс, снижение самооценки, чувство вины, тревожность в отношении будущего негативного исхода инфицирования. Наконец, у женщин с диагностированным раком шейки матки показатели качества жизни достигают наибольшего снижения и обусловлены не только самим злокачественным процессом, но и объемом противоопухолевого лечения, включающим как хирургический, так и лучевой и химиотерапевтический компоненты.

### ВПЧ и иммунный ответ

ВПЧ относится к семейству папилломавирусов (*Papillomaviridae*), группе *Papillomavirus*. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров. Его генетический материал представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 8000 пар оснований. Одна из нитей ДНК содержит 9 открытых рамок считывания, которые потенциально кодируют до 10 протеинов, и регуляторный участок генома.

ВПЧ является чисто эпителиотропным вирусом и способен поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые половых органов, ануса, ротовой полости). Характерная особенность вируса заключается в его способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек.

В 1976 г. Мейзелс и Фортин впервые наблюдали появление коилоцитов при поражении многослойного плоского эпителия вирусами папиллом. Коилоциты представляют собой цитопатические изменения в дифференцирующихся кератиноцитах и являются наиболее легко определяемым морфологическим маркером репродукции ВПЧ. По данным электронной микроскопии, в них присутствуют капсидный антиген и цельные вирионы [10].

В последние два десятилетия выяснено, что поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Три ранних гена E1, E2, E4 контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, причем E2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК. Гены E5, E6 и E7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток. В ходе опухолевой прогрессии кольцевой вирусный геном часто интегрирует в геном клетки путем разрыва ДНК и утраты генов E2, E4, E5 и частично L2. В клеточный геном встраиваются регуляторная область URR и гены E6 и E7, которые постоянно экспрессируются в опухолевой ткани. Таким образом, в опухолевых клетках отсутствует продукция вирусных частиц и для поддержания трансформированного фенотипа достаточно активности генов E6 и E7. Интеграция ДНК ВПЧ неспецифична, происходит в различные участки генома, часто в участки повышенной хрупкости хромосом. Длительное время интеграция вирусной ДНК рассматривалась как необходимое условие прогрессии цервикальных дисплазий в РСМ. [11].

Прогрессия клеток, содержащих ВПЧ в дисплазии слабой и тяжелой степени, с последующей малигнизацией и инвазией опухолевых клеток определяется нарушением контрольных механизмов защиты хозяина. Имунная система особенно важна для контроля папилломавирусной инфекции. Активная роль иммунной системы в предотвращении возникновения РШМ подтверждается тем, что больные с нарушениями иммунной системы и иммунодефицитом имеют большую частоту ВПЧ ассоциированных дисплазий и РШМ. По разным данным, от 32 до 50% ВИЧ-инфицированных женщин имеют CIN. У женщин, получавших длительное время иммунодепрессанты при трансплантации органов, наблюдается повышение частоты выявления инфекции ВПЧ в 9 раз, а скорости прогрессии CIN в 17 раз по сравнению с общей популяцией [12].

Показано, что в регрессию CIN вовлечены механизмы гуморального и клеточного иммунного ответов с участием Т-хелперов. Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ. Многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что среди женщин с CIN и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в различных популяциях. Тем не менее наиболее часто встречается ассоциация между наличием В1\* аллелей HLA II класса DR B1\* 1501 и DQ B1\* 0602 и инфекцией ВПЧ 16-го типа [13]. Поскольку эти аллели чаще встречаются не только среди больных РШМ, но и у «здоровых» женщин с инфекцией ВПЧ 16-го типа, они, по-видимому, обуславливают длительную персистенцию вируса в организме. Высокие титры ВПЧ 16 у больных раком *in situ* женщин выявляются в течение ряда лет еще до появления цитологических изменений. Таким образом, на начальном этапе инфекции ВПЧ-нарушения в иммунном ответе могут способствовать длительной персистенции вируса в относительно высоких титрах. На основании данных Шведского онкологического регистра показано существование генетической предрасположенности к цервикальному раку: риск РШМ достоверно выше (вдвое) у сестер по сравнению со сводными сестрами или падчерицами [14].

Однако гены, ответственные за эту предрасположенность, пока не выявлены. Существует путь блокировки транскрипции ДНК ВПЧ, запускаемый паракринной стимуляцией клеток эпителия шейки матки макрофагами и цитокинами, в частности фактором некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ). Это приводит к индукции эндогенного синтеза интерферона  $\beta$  и модификации транскрипционного фактора AP1, взаимодействующего с промотором ВПЧ. Предполагают, что

модификация фактора AP1 влияет на транскрипцию ВПЧ высокого риска на ранних стадиях канцерогенеза. В иммортализованных клетках транскрипционный фактор AP1 состоит из гомодимера c-jun/c-jun, а обработка TNF $\alpha$  приводит к сдвигу с образованием гетеродимера c-jun/fra 1 и подавлению транскрипции ВПЧ. Суперэкспрессия c-fos в иммортализованных клетках вызывает образование гетеродимера c-jun/c-fos и малигнизацию соответствующих клонов. Однако этот путь не функционирует в опухолевых клетках, так как сигнальный каскад TNF $\alpha$  прерывается при злокачественной трансформации [15].

В 80-е годы XX века стали появляться сообщения о связи инфицирования папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки у женщин, которые вскоре были доказаны убедительной статистикой [16, 17].

В тканях эпителиальных дисплазий шейки матки обнаруживаются эписомальные формы ДНК папилломавирусной инфекции. В большинстве случаев рак шейки матки определяется в интегрированной форме. Предполагают, что процесс интеграции составляет собой механизм прогрессии от дисплазии тяжелой степени к раку, который первоначально носит поликлональный характер и развивается на фоне недостаточности функционирования клеточного звена иммунной системы. Риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами папилломавирусной инфекции.

Сложность изучения разных типов вируса заключается в том, что зачастую трудно идентифицировать отдельно взятый тип для изучения ассоциации с раком, преимущественно с раком шейки матки. Однако в недавно опубликованной (2007) монографии Международного агентства по исследованию рака указывается, что канцерогенными для человека могут быть вирусы высокого онкогенного риска [18]. Это — типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68. Отмечено, что 16-й тип наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а 18-й тип — в ткани железистого рака — аденокарциномы [18].

### Онкогенные ВПЧ и рак шейки матки

РШМ в мире является третьей по частоте причиной смертности женщин от рака после рака молочной железы и рака легкого [19]. Для здравоохранения Российской Федерации РШМ является также значимой проблемой и занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний, а среди женщин социально активного и благоприятного для рождения детей возраста (15—40 лет) РШМ является наиболее важной причиной онкологической смертности [20].

Среди основных причин РШМ следует выделить вирусные инфекции (ВПЧ — 16, 18, 31, 45 типы), раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, травмы шейки матки в родах, курение. Наиболее часто РШМ регистрируется в возрастных группах старше 45 лет [21].

В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет. В России за последние 10 лет прирост заболеваемости РШМ в возрастной группе до 29 лет составил 150%. В городе Новосибирске первичная регистрация злокачественных новообразований шейки матки с 2005 года возросла на 4% и составила в 2007 году 15,1% на 100 тыс. населения, а смертность от этой патологии с 2005 года увеличилась на 40%. Ежегодно в городе Новосибирске выявляется более 110 новых случаев РШМ, отмечается и высокий уровень смертности от РШМ в течение первого года после выявления заболевания — 21,7% в 2007 году (при среднероссийском показателе 16,3%). В 2007 году среди впервые выявленных больных РШМ III стадия установлена в 33% случаев (РФ — 28,8%), IV стадия — в 12,1% случаев (РФ — 10,1%). Таким образом, в Новосибирске отмечается высокий удельный вес запущенных стадий заболевания — более 45% в 2007 году. При этом пятилетняя выживаемость составила 67,6% (то есть 32,4% женщин не проживает пяти лет после постановки диагноза).

Имеющаяся тенденция роста запущенных случаев объясняется недостаточно развитой системой скрининга на ВПЧ-инфекции женского населения, которая связана с развитием РШМ в 100% (а с раком вульвы — в 40%). Как следствие, в Новосибирске низкие показатели выявляемости РШМ при профилактических осмотрах — довольно низкие. Из впервые диагностированных случаев РШМ при плановых осмотрах в 2007 году выявлено только 19,1%, что значительно ниже даже среднероссийских цифр (РФ — 28,3%).

Преждевременная смерть от РШМ наступает у женщин в наиболее активный период жизни, когда они занимаются воспитанием детей, заняты карьерой, активно участвуют в социальной жизни и вносят вклад в развитие общества. В Российской Федерации от РШМ ежегодно умирают более 6000 женщин. Проблема профилактики РШМ во всем мире в настоящее время решается с помощью вакцинопрофилактики против ВПЧ.

Риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами папилломавирусной инфекции. Их обозначают как вирусы высокого онкогенного риска. Наиболее распространенные генотипы ВПЧ в этиологии РШМ — это ВПЧ 16, 18, 45 и 31. ВПЧ 16 и 18 вызывают более 70% случаев возникновения РШМ. ВПЧ 16, 18, 45 и 31 вызывают более 90% случаев развития аденокарциномы [22, 23, 24].

К вирусам низкого риска относят 5 типов — 6, 11, 42, 43, 44. В Российской Федерации зарегистрированы две профилактические вакцины (Гардасил и Церварикс), позволяющие предотвратить инфицирование онкогенными типами (16 и 18) вируса папилломы человека и, таким образом, защитить женщин от РШМ.

В настоящее время ряд зарубежных стран уже разработали национальные рекомендации по массовой вакцинации с целью профилактики рака шейки матки. В 54 странах мира, в том числе и в Евро-

пе, США, Австралии, Канаде, вакцинопрофилактика рака шейки матки включена в национальный календарь прививок [19].

### Перспективы вакцинации против ВПЧ

В настоящее время оценить эффективность вакцинации против ВПЧ очень сложно. В то же время проведение рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием девушек-подростков и молодых женщин показали многообещающие результаты использования двух зарегистрированных вакцин (Гардасил, Церварикс).

Комбинированный анализ результатов исследования и последующего 5-летнего наблюдения за привитыми вакциной Гардасил и более чем семилетнего периода наблюдения за привитыми вакциной Церварикс показал 100% защиту от цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени — CIN2+ [25, 26]. Дополнительно было показано, что вакцинация обеспечивает перекрестную защиту у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса. Максимальная выраженность иммунного ответа отмечалась сразу по завершении курса вакцинации. В исследовании длительного наблюдения было показано, что серологический ответ на введение двухвалентной вакцины был в 2 раза выше у девочек 10—14 лет, чем у женщин 15—25 лет, что указывает на целесообразность прививок в более раннем возрасте [27]. Актуальным остается вопрос об эффективности вакцинации женщин более зрелого возраста, учитывая, что средний возраст больных РШМ в настоящее время составляет 54,6 года.

Несмотря на положительные результаты клинических исследований вакцин, реальные последствия широкомасштабной вакцинации, которая приведет к снижению заболеваемости злокачественной патологией, ассоциированной с ВПЧ, станут достоянием общественности не ранее, чем через два десятилетия. В то же время, как показывают результаты математического моделирования, внедрение вакцинации позволит существенно снизить заболеваемость РШМ в развитых странах. Например, вакцинация 75—100% населения Германии позволит через 15 лет снизить заболеваемость РШМ на 53—70%. Безусловно, вакцинация не может подменить собой скрининговые программы и не решает проблем женщин старше 26 лет, однако она позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, сократить расходы здравоохранения за счет увеличения интервала в скрининговых программах.

В то же время остается ряд вопросов медицинского, экономического, общеобразовательного и психологического характера вакцинации против ВПЧ, которые требуются еще решить. Безусловно, это вопросы организационного плана, решение которых способствовало бы включению вакцинации против ВПЧ в государственные программы вакцинации населения. Наиболее приемлемым возрастным периодом для вакцина-

ции подростков в России, возможно, будет определен возраст 10—14 лет, когда отсутствует существенная «прививочная нагрузка», имеется минимальный риск предшествующего инфицирования и максимально высока иммуногенность вакцины [18]. Важное значение имеет изучение экономической эффективности программ массовой иммунизации против ВПЧ. Для стран с низким подушевым доходом (менее 825 долларов США на одного человека) при массовой иммунизации экономически обоснованной будет цена вакцины менее 60 долларов США (в настоящее время 360 долларов США) [28]. Важным является повышение общего образовательного уровня как среди врачей акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров, так и среди женского населения о необходимости вакцинации против ВПЧ. Анализ уровня знаний врачей о ВПЧ в европейских странах и России показал, что в Европе 85% гинекологов и 93% педиатров знают, что ВПЧ является причиной развития РШМ, в России — только 21%. В Европе 93% врачей имеют информацию о профилактической вакцине против ВПЧ, в России — 28%. Достаточно низким остается и уровень знаний об этой проблеме среди женского населения. Опрос более 5000 женщин в различных странах Европы показал, что только 17% из них знают, что ВПЧ вызывает РШМ, 17% отметили, что основным путем передачи инфекции является половой. В России из 587 опрошенных женщин только 4% считали ВПЧ причиной развития РШМ. Интерес к проблеме вакцинации и желание вакцинироваться проявили 85—90% женщин европейских стран, в РФ большинство женщин не знают о профилактических вакцинах против ВПЧ [29]. Также требуется дальнейшее изучение возможности формирования коллективного иммунитета в отношении онкогенных типов ВПЧ — решение вопроса о необходимости вакцинации подростков мужского пола и мужчин, целесообразности создания мультивалентной вакцины.

Несмотря на многие еще нерешенные вопросы, полученные и накапливаемые в настоящее время, данные позволяют уже сейчас рассматривать вакцинацию как вполне реальный путь борьбы с РШМ в качестве первичной профилактики.

### Профилактика ВПЧ у женщин старше 26 лет

Возможности неспецифической профилактики папилломавирусной инфекции у женщин старше 26 лет связаны с использованием спрея Эпиген интим («Хеминова Интернациональ С.А.», Испания), который можно использовать как наружно, так и интравлагалищно. Спрей содержит активное вещество — активированную глицирризованную кислоту, экстрагируемую из растительного сырья (корня солодки).

Эпиген интим — местный иммуномодулятор с комплексным действием. Воздействие активированной глицирризованной кислоты приводит к снижению патологического литического потенциала вирусных агентов и создает длительный защитный эффект.

Противовирусные эффекты препарата детально изучены: так, в 90-е годы было установлено, что глицирризовая кислота прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях за счет ингибирования киназы Р [30, 31]. Глицирризованная кислота ингибирует ДНК и РНК вирусов, вызывает инактивацию вирусных частиц, блокирует внедрение активных вирусных частиц через мембрану внутрь клетки, нарушает синтез новых структурных компонентов вирусов. При наружном и интравлагалищном применении Эпиген интим депонируется в очагах поражения, обладает только местным действием, что объясняет высокий профиль безопасности и практически отсутствие противопоказаний к назначению.

Помимо выраженного противовирусного действия спрей Эпиген интим обладает иммуномодулирующим эффектом, который проявляется повышением числа и активности Т-лимфоцитов, снижением уровня основных провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [32].

В профилактических целях спрей Эпиген интим наносится до и после полового акта, а также при наличии провоцирующих факторов: стресс, переутомление, нарушение микрофлоры — 3 раза в день интравлагинально и наружно на весь период проявления провоцирующих факторов.

Таким образом, ВПЧ у значительной части инфицированных женщин может приводить к развитию РШМ. Кроме того, проблема папилломавирусной инфекции имеет не только медицинское, но и социальное значение, снижая качество жизни у инфицированных. Поэтому широкое внедрение специфической и неспецифической иммунопрофилактики имеет важное практическое значение. Наряду с вопросами вакцинопрофилактики в фокусе внимания врачей должны находиться: скрининговые программы, адекватное лечение клинических форм, повышение знаний о проблеме среди населения и профилактика инфицирования активной группы женщин старше 26 лет.

### Литература

1. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; Vol. 24, S3:11.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260—265.
3. Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S., Franco E.L. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; Vol. 24, S3: 52—61.
4. Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:439—458.
5. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO Strategy Paper* № 8, May 2000.
6. Partridge J.M., Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 21—31.
7. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., O'Reilly S. et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354:2645—2654.
8. Grainge M.J., Seth R., Guo L., Neal K.R. et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1680—1685.
9. Fleurence R.L., Dixon J.M., Milanova T.F., Beusterien K.M. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(3):206—212.

10. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976; 20(6):505–509.
11. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки. *Современная онкология* 2003; 1:5.
12. Tjong M.Y., Out T.A., Ter Schegget J., Burger M.P., Van Der Vange N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2001; 11(1):9–17.
13. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ. *Int J Cancer.* 2001; 93(6):817–22.
14. Magnusson P.K., Lichtenstein P., Gyllensten U.B. Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer.* 2000; 88(5):698–701.
15. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5):342–350.
16. Maucort-Boulch D., Franceschi S., Plummer M. IARC HPV Prevalence surveys study group. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3):717–720.
17. Kim J.J., Goldie S.J. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):821–832.
18. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2007.
19. Vaccines for the prevention of cervical cancer / Editor by P.L. Stern, H.C. Kitchener. Oxford oncology library. 2008. 149.
20. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина 2008;2 (прил.1).
21. Clifford G.M., Gallus S., Herrero R. et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366(9490):991–998.
22. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111:278–285.
23. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S:K1–K16.
24. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B., Keys J. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121:621–632.
25. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus anogenital diseases. *N Eng.J.Med.* 2007; 356:1028–1943.
26. Haper D.M., Franco E.E., Wheeler C.M., Moscicki A.B., Romanowski B. et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized trial. *Lancet* 2006; 367:1247–1255.
27. Haper D.M., Franco E.E., Wheeler C.M. Ferris D.G., Jenkins D. 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 control trial. *Lancet* 2004; 364:1757–1765.
28. Wright T.C. Bosh F.X., Franco E.L. et al. HPV vaccines and screening in prevention of cervical cancer; conclusions from 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006; 24:251–261.
29. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Вакцины против папилломавируса: новые возможности профилактики цервикального рака. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Москва; 2008.
30. Hattori T, Ikematsu S, Koito A, Matsushita S, Maeda Y, Hada M, Fujimaki M, Takatsuki K. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res.* 1989; 11:255–261.
31. Badam L. *In vitro* studies on the effect of glycyrrhizin from Indian *Glycyrrhiza glabra* Linn on some RNA and DNA viruses. *Indian Journal of Pharmacology* 1994; 26(3):194–199.
32. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Локальное действие Эпиген интим спрей (глицирризированной кислоты) при вирусных половых органов. *Акушерство и гинекология.* 2009; 3: 63–66.

# Эпиген Интим

иммуномодулятор,  
противовирусное средство

1. Профилактика вирусных инфекций в монотерапии,  
лечение в комплексной терапии:

герпесвирусная инфекция (ВПГ I, II),  
папилломавирусная инфекция,  
цитомегаловирусная инфекция

**NB! Мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и йодоурину, также высокочувствительны к глицирризиновой кислоте, как и не мутантные штаммы.**

2. При явлениях дискомфорта в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением и сухостью слизистых оболочек, в том числе после полового акта

**Доказанное иммуномодулирующее действие**<sup>1,2,3</sup>

Усиливает индукцию Т-лимфоцитов, выработку собственного интерферона<sup>3</sup>

Нормализует цитокиновый баланс при воспалении<sup>1</sup>

**Выраженный противовирусный эффект**<sup>4,5,6</sup>

Прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях<sup>4,5,7</sup>

Эффективен в отношении устойчивых к ацикловиру штаммов<sup>6</sup>

1. Г.Т.Сухих, А.В.Шуршалина, Л.В.Кречетова «Влияние препарата Эпиген на локальный иммунитет», ФГУ «НЦАГиП им.

ак. В.И.Кулакова Росмедтехнологий», 2008

2. В.Н. Прилепская, Г.Т. Сухих, С.И. и др. 2007г.

3. Abe N, Ebina T, Ishida N: Interferon induction by Glycyrrhizic acid in mice; *Microbiol. Immunol.* 26. 535-539. 1982

4. Ohtsuki K, Iahida H: Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (Kinase P) in vitro. *Biochem.Biol. Res. Commun.* 1988, 157, 597-604.

5. Pompei R, Marshall MA: Effect of Glycyrrhizic acid on Herpes simplex virus type I glycoprotein synthesis. University of Cagliari, Italy. *IG-MOD.* 83/2,1985

6. Pompei R: Antiviral activity of Glycyrrhizic acid: *Experience* 36/3, 1980

7. Pompei R, Flore O, Marshall MA: Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 281. 689-690. 1979

