

# Актуальность поиска новых возможностей профилактики ВПЧ – ассоциированной доброкачественной и злокачественной патологии органов женской и мужской мочеполовой сферы

**Actuality of new possibilities for prevention of human papillomavirus infection-associated benign and malignant diseases of the female and male urogenital tract**

*A.D. Kaprin, O.I. Trushina, E.G. Novikova, A.A. Kostin, J.B. Muminov, A.T. Asratov*

One of the priorities of the modern society is a fight against the malignant diseases. The increment of the morbidity with malignant diseases of the uterus cervix was detected at the level of 26.94% in the last 10 years with a most significant trend for women younger than 29 years old. This trend is alarming, given that this contingent is the most active in terms of reproduction and social activity. Human papillomavirus infection is the most prevalent type of the sexually transmitted infections, being present in 80% of sexually active men and women. Some factors are decisive for the search of new prophylactic, diagnostic and treatment modalities: proved etiological role of oncotropic types of papillomavirus in the development of cervical cancer in women, high contagiousness and prevalence of the infection and asymptomatic clinical course, absence of the effective barrier protective measures, age limitations for the vaccination, absence of the strict diagnostic criteria of the genomic viral load with regard to the proliferative activity of the virus. The most effective way to solve this problem is the joint examination of sexual partners and timely applied treatment.

*А.Д. Каприн<sup>1</sup>, О.И. Трушина<sup>1</sup>, Е.Г. Новикова<sup>1</sup>, А.А. Костин<sup>1</sup>, Ж.Б. Муминов<sup>2</sup>, А.Т. Асратов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

<sup>2</sup>ФПК МР РУДН, кафедра урологии с курсом онкоурологии

**П**роблема борьбы со злокачественными новообразованиями является приоритетной для современного общества. ВОЗ предупреждает, что с 1999 по 2020 гг. заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний во всем мире возрастет в 2 раза: с 10 до 20 млн. новых случаев и с 6 до 12 млн. регистрируемых смертей. Подтверждением такому прогнозу является увеличение числа женщин со злокачественными опухолями шейки матки в России, где общий прирост этого заболевания за последнее десятилетие составил 26,94% [1]. По-прежнему остается высоким удельный вес запущенных стадий и первогодичной смертности, нарастает частота быстро прогрессирующих форм. Чётко прослеживается рост числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет, особенно заметный среди женской популяции моложе 29 лет. Данный факт является весьма тревожным, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу.

Неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями шейки матки и тенденция к омоложению болезни, несомненно, свидетельствуют об актуальности проблемы поиска, разработки и внедрения новых патогенетически обоснованных подходов к профилактике, диагностике и лечению рака шейки матки

(РШМ). В успешной реализации этих задач важная роль отводится этиологическому фактору цервикального канцерогенеза – вирусу папилломы человека (ВПЧ), ДНК которого обнаруживается у 99,7% женщин с РШМ, при этом 16 и 18 генотипы определяются в 70% случаев заболевания [2].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем, с которой встречаются более 80% сексуально-активных женщин и мужчин. В мире за последние десятилетия количество инфицированных ВПЧ увеличилось более чем в 10 раз и по эпидемиологическим оценкам это 9-13% населения, приблизительно, 630 млн. человек [3]. Широкому распространению ПВИ и, соответственно, росту заболеваемости РШМ способствуют ряд факторов: снижение возраста сексуального дебюта, отрицательно сказывающегося на неоплодотворенном эпителии шейки матки; увеличение числа сексуальных партнеров; промискуитет мужчин и длительное бессимптомное вирусоносительство; отсутствие надежных барьерных средств противовирусной защиты; невысокий охват вакцинацией населения в виду низкой просветительской деятельности общественных организаций и медицинских сообществ.

Папилломавирус человека (Human Papillomavirus) — вирус из рода папилломавирусов, семейства паповавирусов. Известно более 40 гениталь-

ных типов ВПЧ, которые встречаются при доброкачественной и злокачественной патологии органов женской и мужской мочеполовой сферы. Группу низкого онкогенного риска составляют в основном 6, 11, 42, 43, 44 типы, высокого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типы [4].

Считается, что начальными этапами развития РШМ являются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), которые на основании обнаружения ВПЧ в 25% случаев CIN I, 80% – CIN II и 88% – CIN III рассматриваются как ВПЧ-ассоциированные заболевания [5]. Вероятность развития CIN у женщин с персистирующими генитальными типами ВПЧ высокого онкориска по сравнению с незараженной ВПЧ популяцией в среднем возрастает более чем в 300 раз [6]. И если сегодня не предпринимать профилактических и лечебных мер против ВПЧ, то каждый случай рака шейки матки через несколько лет будет ассоциирован с этим вирусным агентом. К 2020 г. число впервые выявленных случаев РШМ возрастет на 40%, а после 2050 г. ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн. женщин [7].

Неутешительный прогноз относительно дальнейших тенденций заболеваемости РШМ с большей убедительностью показывает первостепенное значение профилактических мероприятий по защите населения от ВПЧ, ранней диагностике и эффективному лечению ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки на начальных этапах развития. Но этих мер первичной и вторичной профилактики РШМ недостаточно, так как основной путь передачи инфекции – половой и риск заражения женщин ПВИ и реинфицирования от полового партнера после достижения положительных результатов противоопухолевого лечения и полной эрадикации ВПЧ остается высоким. Следовательно, одним из важных аспектов профилактики ВПЧ-ассоциированной CIN I-II-III, РШМ и рецидивов заболевания является обследование и лечение половых партнеров – латент-

ных носителей и переносчиков ВПЧ. В то же самое время профилактические мероприятия по развитию у мужчин ВПЧ-ассоциированных поражений доброкачественного и злокачественного характера полового члена, предстательной железы, мочевого пузыря, перианальной зоны и промежности должны включать и обследование половых партнеров. Однако отрицательные результаты тестирования ДНК ВПЧ у мужчин являются истинными не во всех случаях, что, по всей вероятности, связано с забором материала в основном только из эндуретральной зоны, тогда как источник инфицирования может быть локализован на головке полового члена, в тканях крайней плоти и препуциозном мешке.

Актуальность поиска новых возможностей профилактики распространения ПВИ среди населения обусловлена также охватыванием вакцинацией против ВПЧ не всех возрастных групп женщин и отсутствием защиты от ряда высоко онкогенных его генотипов, высоким риском передачи инфекции от женщины к ребенку во время беременности или родов с развитием респираторного папилломатоза у детей. Недостаточно изучена распространенность ВПЧ в мужской популяции и ассоциация ПВИ с патологическими изменениями в мочеполовой сфере, что требует дальнейшего определения потенциальной роли папилломавирусов. Ожидается увеличение в течение последних нескольких лет числа мужчин, инфицированных ПВИ, что приведет в ближайшем будущем к росту вирус-ассоциированной опухолевой патологии в женских половых органах [8].

Половина неудач лечения поражений шейки матки, обусловленных ВПЧ, наряду с реактивацией инфекции, связана с реинфицированием, риск которого можно снизить почти в 2 раза обследованием полового партнера на инфицирование генитальной ПВИ и проведением патогенетической и противовирусной терапии [9]. В связи с изложенным исследования по идентификации и частоте ВПЧ у

половых пар представляют значительный интерес, который также обусловлен широкой распространенностью ПВИ у мужчин всех возрастов с повышенным риском инфицирования (90,1%), частотой выделения высокоонкогенных генотипов (45-60%) и наибольшим процентом клинических форм инфекции (8,7%) по сравнению с латентным и субклиническим течением [10]. В группе женщин с ВПЧ-ассоциированной CIN I-II-III обследование половых партнеров на инфицирование генитальной ПВИ выявило в 70% случаев невидимые глазом поражения и в 30% – кондиломы. Совпадение клинической картины патологических изменений (кондиломы) на коже и слизистых в области гениталий отмечено у 63% половых пар, однотипность ВПЧ – у 40,5% [11]. Невысокий процент CIN выявлен у женщин с циркумцизией в анамнезе. Риск персистенции высоко онкогенными генотипами ВПЧ и активность генома в стимуляции пролиферации эпителия у этих женщин значительно снижены [12].

В литературных источниках приводятся неоднозначные данные о частоте персистенции ВПЧ в органах мужской мочеполовой сферы с доброкачественными и злокачественными заболеваниями. В предстательной железе высокоонкогенные генотипы папилломавирусов методом гибридизации *in situ* обнаружены в 21-25% биоптатов с плоскоклеточной карциномой, в 3% – с доброкачественной гиперплазией и в 10-16% – в неизмененных тканях [13, 14]. ВПЧ 16 типа в гистологических образцах с гиперплазией предстательной железы идентифицирован в 93,3% наблюдений, с плоскоклеточной карциномой – в 100% случаев и без патологических изменений – у 20% мужчин [15]. Однако данный тип ВПЧ при доброкачественной и злокачественной патологии предстательной железы встречается и в значительно меньшем проценте случаев, соответственно в 32% и 53% по данным Moyret-Lalle C. et al. 1995 [16], в 2 – 4,4% и 0% по данным Salehi Z, Hadavi M. [17], Tachezy R, et al. [18], соответственно. ■

В половом члене поражения вирус-ассоциированного характера в основном вызываются высокоонкогенными генотипами ВПЧ и имеют субклиническое течение [19]. При плоскоклеточной карциноме ВПЧ обнаружен в 65% случаев, при этом 16 тип идентифицирован в 92% [20]. В другом исследовании ассоциация ВПЧ с раком полового члена отмечена в 40% наблюдений, в 2/3 которых (63%) выявлены 16 и 18 типы, что практически соответствует аналогичному показателю при РШМ [21]. ВПЧ 18 типа при пенильной интраэпителиальной неоплазии (PeIN) и инвазивной карциноме идентифицирован в 89,5% и 61,1% случаев, что значительно выше по сравнению с 16 типом, соответственно в 20% и 31,7% [22]. В кондиломах PeIN I-II-III диагностированы в 22% наблюдений, в половине из которых обнаружены высокоонкогенные генотипы папилломавирусов. В остальных плоскоклеточных образованиях без атипических изменений таковые не обнаружены [23].

Вопросам ассоциации рака мочевого пузыря с ВПЧ посвящен ряд работ, но результаты исследований остаются спорными. Высокоонкогенные генотипы ВПЧ идентифицированы у 52,4% мужчин со злокачественными заболеваниями мочевого пузыря, при этом персистенция 16 типа имела место в 95,5% гистологических образцов опухоли [24]. Рядом авторов высказано предположение о зависимости частоты ассоциации ВПЧ с опухолями мочевого

пузыря от географического положения страны: в Южной Африке этот показатель составил 1,1% [25]; в Египте – 49% [26]; в Гонконге – 81% [27], в Италии и Финляндии, соответственно 50% и 57% [28]. Наиболее часто при опухолях мочевого пузыря встречаются 16 и 18 типы ВПЧ [29].

Представленные данные о частоте ассоциации ВПЧ с доброкачественной и злокачественной патологией органов мужской мочевыделительной системы позволяет рассматривать предстательную железу, половой член и мочевой пузырь как резервуар ВПЧ и свидетельствует о высоком риске их развития при персистенции папилломавирусов высокого онкогенного риска.

Таким образом, доказанная этиологическая роль онкотропных типов ВПЧ в развитии РШМ, контагиозность и широкая распространенность ПВИ, преимущественно половой путь передачи инфекции и бессимптомное ее течение, отсутствие надежных барьерных средств противовирусной защиты, возрастные ограничения по ВПЧ-вакцинации населения, а также отсутствие четко разработанных диагностических критериев активности генома папилломавирусов в стимуляции пролиферативных процессов, свидетельствуют об актуальности поиска новых профилактических, диагностических и лечебных подходов для снижения удельного веса ВПЧ-ассоциированной генитальной патологии. Несомненно, совместное обследование половых партнеров на определе-

ние ДНК ВПЧ и своевременное лечение ПВИ является одним из эффективных путей решения данной проблемы. Независимость структурных и функциональных особенностей генома ВПЧ, форм жизнедеятельности вируса и механизмов индукции опухолевого роста от половой принадлежности предполагают схожесть диагностических методов исследования и, возможно, лечебных воздействий на ПВИ, которые должны быть патогенетически обоснованными и направленными как на очаг поражения, так и на источник инфицирования ВПЧ.

Несомненно, расширение возможностей профилактики ПВИ возможно только скоординированным взаимодействием гинекологов и урологов по обследованию половых партнеров на заражение ВПЧ, что приведет к оздоровлению нации и улучшению репродуктивного потенциала населения. Изучение эпидемиологических особенностей ВПЧ-инфекции поможет сформировать панели доминантных вирусов, ответственных за развитие доброкачественной и злокачественной патологии в женской и мужской половой сфере с учетом существования географических особенностей превалентности ВПЧ-генотипов. С учетом полового пути передачи инфекции и высокого промискуитета мужчин необходима вакцинация против ВПЧ не только женщин, но и мужчин. Решение этих актуальных вопросов позволит повысить качество жизни женщин и мужчин. ■

## Резюме:

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями является приоритетной для современного общества. Общий прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки за последнее десятилетие составил 26,94%, особенно заметный среди женской популяции моложе 29 лет. Данный факт является весьма тревожным, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем, с которой встречаются более 80% сексуально-активных женщин и мужчин. Доказанная этиологическая роль онкотропных типов ВПЧ в развитии РШМ, контагиозность и широкая распространенность ПВИ, преимущественно половой путь передачи инфекции и бессимптомное ее течение, отсутствие надежных барьерных средств противовирусной защиты, возрастные ограничения по ВПЧ-вакцинации населения, а также отсутствие четко разработанных диагностических критериев активности генома папилломавирусов в стимуляции пролиферативных процессов, свидетельствуют об актуальности поиска новых профилактических, диагностических и лечебных подходов к снижению удельного веса ВПЧ-ассоциированной генитальной патологии. Совместное обследование половых партнеров на ВПЧ-инфекцию и своевременное ее лечение является одним из эффективных путей решения данной проблемы.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, генитальные кондиломы, рак предстательной железы, рак полового члена, рак мочевого пузыря, интраэпителиальная неоплазия полового члена.

**Key words:** : human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, genital warts (condyloma), prostate cancer, penile cancer, bladder cancer, penile intraepithelial neoplasia.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 131 с.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. // J Natl Cancer Ins. 2000. Vol. 92. P. 690-698.
- Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Никитина Е.Г. Вирус-ассоциированный и вирус-негативный рак шейки матки: клинические особенности. // Проблемы здоровья и экологии. 2010. Т. 23, N 1. С. 62-64.
- Bouwes Bavinck JN, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, de Koning MN, Naldi L, Nindl I, Pawlita M, Pfister H, Proby CM, Quint WG, ter Schegget J, Waterboer T, Weissenborn S, Feltkamp MC. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. // Cancer Res. 2010. Vol. 70, N 23. P. 9777-9786.
- Мелехова Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2005. 26 с.
- Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, Clavel C. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. // Int J Cancer. 2012. Vol. 102, N 5. P. 519-525.
- IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10 Cervix Cancer Screening. //URL: <http://w2.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>.
- De Souza DL, Bernal MM, Jerez Roig J, Curado MP. Oropharyngeal Cancer Survival: A Population-Based Study of Patients Diagnosed between 1978 and 2002. // ISRN Oncol. 2012. Vol. 2012. 207263.
- Минкина Г. Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, N 1. С. 109-113.
- C Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTIS-TIC randomised trial cohort through three screening rounds. // Health Technol Assess. 2014. Vol. 18, N 23. P. 1-196.
- Cui Y, Baldwin SB, Wiley DJ, Fielding JE. Human papillomavirus vaccine among adult women: disparities in awareness and acceptance. // Am J Prev Med. 2010. Vol. 39, N 6. P. 559-563.
- Davis MA, Gray RH, Grabowski MK, Serwadda D, Kigozi G, Gravitt PE, Nalugoda F, Watya S, Wawer MJ, Quinn TC, Tobian AA. Male circumcision decreases high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda. // Int J Cancer. 2013. Vol. 133, N 5. P. 1247-1252.
- Suzuki H, Komiya A, Aida S, Ito H, Yatani R, Shimazaki J. Detection of human papillomavirus DNA and p53 gene mutations in human prostate cancer. // Prostate. 1996. Vol. 28, N 5. P. 318-324.
- Serth J, Panitz F, Paeslack U, Kuczyk MA, Jonas U. Increased levels of human papillomavirus type 16 DNA in a subset of prostate cancers. // Cancer Res. 1999. Vol. 59, N 4. P. 823-825.
- Petersen I, Klein F. [HPV in non-gynecological tumors]. // Pathologie. 2008. Vol. 29, Suppl 2. P. 118-122.
- Moyret-Lalle C, Marçais C, Jacquemier J, Moles JP, Daver A, Soret JY, Jeanteur P, Ozturk M, Theillet C. ras, p53 and HPV status in benign and malignant prostate tumors. // Int J Cancer. 1995. Vol. 64, N 2. P. 124-129.
- Salehi Z, Hadavi M. Analysis of the codon 72 polymorphism of TP53 and human papillomavirus infection in Iranian patients with prostate cancer. // J Med Virol. 2012. Vol. 84, N 9. P. 1423-1427.
- Tachezy R, Hrbacek J, Heracek J, Salakova M, Smahelova J, Ludvikova V, Svec A, Urban M, Hamsikova E. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. // J Med Virol. 2012. Vol. 84, N 10. P. 1636-1645.
- Georgieva S, Iordanov V, Sergieva S. Nature of cervical cancer and other HPV – associated cancers. // J BUON. 2009. Vol. 14, N 3. P. 391-398.
- Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis – population-based case-control study in Denmark. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008. Vol. 17, N 10. P. 2683-2691.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. // Vaccine. 2006. Vol. 24, Suppl 3. P. 11-25.
- D'Hauwers KW, Depuydt CE, Bogers JJ, Noel JC, Delvenne P, Marbaix E, Donders AR, Tjalma WA. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: a study in Belgium. // Vaccine. 2012. Vol. 30, N 46. P. 6573-6577.
- Baydar DE, Kulac I, Ozagari A, Guler Tezel G. Occurrence of dysplasia and human papilloma virus typing in penile condylomas. // Urology. 2013. Vol. 81, N 1. P. 9-15.
- Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. // J Infect Dis. 2011. Vol. 204, N 2. P. 217-223.
- Sur M, Cooper K, Allard U. Investigation of human papillomavirus in transitional cell carcinomas of the urinary bladder in South Africa. // Pathology. 2001. Vol. 33, N 1. P. 17-20.
- Khaled HM, Bahnassi AA, Zekri AR, Kassem HA, Mokhtar N. Correlation between p53 mutations and HPV in bilharzial bladder cancer. // Urol Oncol. 2003. Vol. 21, N 5. P. 334-341.
- Anwar K, Naiki H, Nakakuki K, Inuzuka M. High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urinary bladder. // Cancer. 1992. Vol. 70, N 7. P. 1967-1973.
- Aglianò AM, Gradilone A, Gazzaniga P, Napolitano M, Vercillo R, Albonici L, Naso G, Manzari V, Frati L, Vecchione A. High frequency of human papillomavirus detection in urinary bladder cancer. // Urol Int. 1994. Vol. 53, N 3. P. 125-129.
- Barghi MR, Rahjoo T, Borghei M, Hosseini-Moghaddam SM, Amani D, Farrokhi B. Association between the evidence of human papilloma virus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses. // Arch Iran Med. 2012. Vol. 15, N 9. P. 572-574.