

Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ
(Россия, Санкт-Петербург)

ПРОФИЛАКТИКА ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Университет Тампере
(Финляндия, Тампере)

А.А. Барчук

PREVENTION OF VIRUS-ASSOCIATED CANCERS

А.А. Барчук

Кандидат медицинских наук,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург,
Песочный, Ленинградская 68;
Университет Тампере,
33520, Финляндия, Тампере, АрвоЮллен кату 34.
E-mail: barcbuk.anton@gmail.com.
SPIN-код: 3599-5665

A.A. Barcbuk

Candidate of Medicine,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg,
Pesochny, Leningradskaya St., 68;
University of Tampere,
33520, Finland, Tampere, ArvoYlponkatu 34.
E-mail: barcbuk.anton@gmail.com.
SPIN-code: 3599-5665.

Инфекции являются причиной более 15% всех онкологических заболеваний в мире, а среди инфекционных причин рака вирусы встречаются чаще всего. Первичная профилактика распространения вирусов может значительно снизить число онкологических заболеваний, которые они вызывают. В настоящий момент доступны эффективные вакцины против вирусов папилломы человека и вируса гепатита В. Их внедрение на национальном уровне может значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки и рака печени. Эффективных вакцин, способных остановить распространение других вирусов, вызывающих рак, пока нет. Однако, профилактика их передачи и противовирусная терапия могут также снизить число случаев раковых заболеваний.

Ключевые слова: профилактика, вакцинация, вирус-ассоциированные опухоли, противовирусная терапия, скрининг.

Infections cause more than 15% of all cancers in the world. Viruses are among the most common infectious causes of cancer. Primary prevention can significantly reduce the number of virus-associated cancers. Effective vaccines against human papillomavirus and hepatitis B virus are currently available. Their introduction at the national level could significantly reduce the incidence and mortality from cervical and liver cancer. Effective vaccines against other viruses are not available yet. However, prevention of their transmission and antiviral therapy could also reduce the number of cancer cases.

Keywords: prevention, vaccination, virus-associated cancers, antiviral therapy, screening.

Введение

Возможность эффективной первичной профилактики привела к снижению распространенности большинства инфекционных заболеваний, тем самым обеспечив эпидемиологический переход. На сегодняшний день основной причиной смертности в России являются неинфекционные хронические заболевания [1]. Общемировая тенденция снижения распространения большинства инфекционных заболеваний в меньшей степени касается распространения вирусов, которые являются причиной рака. Этот парадокс связан с особенностями канцерогенеза и профилактики вирус-ассоциированных опухолей. В большинстве случаев эти вирусы не вызывают острое инфекционное заболевание, однако основное их воздействие на организм связано с длительной персистенцией и хронической бессимптомной инфекцией. В отношении вирус-ассоциированных опухолей существуют уникальные возможности первичной и вторичной профилактики, что отличает их от большинства остальных онкологических заболеваний [2].

Инфекции являются причиной более 15% всех онкологических заболеваний в мире, а среди инфекционных причин рака вирусы встречаются чаще всего. Доля вирус-ассоциированных опухолей сильно варьируется в разных странах мира и зависит как от географического положения, так и от экономического развития [3]. Среди опухолей, вызванных вирусами, есть те, что потенциально могут быть полностью устранены (на популяционном уровне) с помощью методов профилактики [4].

Классификация Международного агентства по изучению рака (МАИР) выделяет 11 биологических агентов в качестве канцерогенов 1 категории (в отношении которых имеются достаточные доказательства канцерогенного эффекта). Среди них 7 вирусов: вирусы папилломы человека (human papillomaviruses, HPV), вирус гепатита С (hepatitis C virus, HCV), вирус гепатита В (hepatitis B virus, HBV), ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса человека (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, KSHV), вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV), Т-лимфотропный вирус человека (human T-lymphotropic virus, HTLV-1) и вирус иммунодефицита человека 1 типа (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) [5]. Полиомавирус клеток Меркеля (Merkelcellpolyoma virus, MCPV) отнесен к категории 2А (сюда причисляются агенты, в отношении которых есть ограниченные доказательства канцерогенного эффекта) [6]. Также в высоком приоритете находится изучение возможного канцерогенного эффекта цитомегаловируса человека (human cytomegalo virus, HCMV). Монография, обобщающая данные о связи этого вируса с развитием рака, будет опубликована в ближайшее время.

Традиционными элементами контроля над распространением вирус-ассоциированных опухолей

могут быть как вакцинация, так и выявление и эффективное лечение уже существующих инфекций. Однако подходы к профилактике опухолей разных локализаций, вызванных одним биологическим агентом, также могут быть различными. На данный момент существуют вакцины против HPV и HBV, которые позволяют контролировать появление опухолей, связанных с этими вирусами, в последние годы противовирусная терапия стала широко доступна в отношении HIV и HCV, — таким образом, вопросы профилактики вирус-ассоциированных опухолей вышли на уровень решения проблем, касающихся эффективного и обоснованного внедрения перечисленных методов на популяционном уровне.

Не менее актуальна необходимость разработки новых вакцин и новых методов лечения вирусных инфекций, ассоциированных с раком, так как появляется информация о том, что внутри нескольких распространенных нозологий могут быть опухоли, вызванные неопределенными на данный момент инфекционными причинами [7].

Цель данной работы — анализ основных элементов программ профилактики вирус-ассоциированных опухолей и рассмотрение их в свете перспективы эффективного сочетания традиционных методов эрадикации и лечения инфекций с программами предотвращения развития предопухолевых и опухолевых изменений. Уникальные возможности иммунизации и противовирусной терапии могут быть перенесены на профилактику вирус-ассоциированных опухолей, однако в настоящий момент данных об эффективности переноса таких подходов пока не так много.

Важным аспектом профилактики опухолей, вызванных вирусами, является ее экономическая эффективность [8]. Поскольку лишь у небольшой доли инфицированных развивается онкологическое заболевание, то перед запуском программ профилактики следует оценить возможные экономические затраты, связанные с предотвращением развития опухолей у относительно небольшого количества людей. Исследования экономической эффективности останутся вне рамок данного обзора, но наибольший интерес они представляют при оценке профилактики опухолей, вызванных HPV. Онкологические заболевания — это наиболее значимая нозология, среди всех, которые вызывает HPV, при этом профилактика в общей популяции требует значимых затрат. Перед запуском программы профилактики HPV следует оценить возможности системы здравоохранения, в том числе уточнив и экономические ресурсы необходимые для ее реализации [9].

В обзор не вошла информация о вторичной профилактике рака шейки матки с помощью скрининга. Данный вопрос требует отдельного обсуждения и выходит за рамки данного обзора. Кроме того, в нашем обзоре не обсуждаются способы профилактики опухолей, которые развиваются у пациентов с HIV,

если они не связаны с еще одним биологическим агентом. Вопросы профилактики HIV-опухолей зависят от своевременной противовирусной терапии. Риск развития онкологических заболеваний у людей с инфекцией HIV требует отдельных подходов и обсуждений в рамках терапии иммунодефицитных состояний, вызванных этим агентом.

Профилактика онкологических заболеваний

Общие принципы

Традиционное деление профилактики на первичную, вторичную и третичную одними из первых описали Ливелл и Кларк в своих работах в 60-х годах [10]. В дальнейшем давались различные определения профилактики, которые во многом зависели от того, насколько широкий контекст был учтен авторами при обсуждении ее роли в борьбе с различными болезнями.

Под первичной профилактикой подразумевается устранение причин, вызывающих заболевание, либо обеспечение условий, в которых организм может противостоять таким воздействиям.

Вторичная профилактика включает в себя раннее выявление и лечение заболевания. Скрининг и ранняя диагностика являются двумя ключевыми методами вторичной профилактики.

Третичная профилактика подразумевает устранение последствий болезни. Это несколько размытое понятие, поскольку согласно различным определениям сюда может включаться как лечение, так и реабилитация больных. Предотвращение рецидивов и повторных опухолей у онкологических больных после радикального лечения опухоли – это один из возможных методов третичной профилактики рака. В оригинальной работе также отдельно выделялась пред-первичная профилактика, понимаемая ими как устранение условий появления возможных причин болезни [10].

Исходя из представленных определений, под профилактикой рака можно понимать как первичную профилактику в общей популяции, так и все этапы

помощи онкологическим больным, но наиболее часто термин «профилактика» все же используется в отношении людей, у которых еще нет онкологического заболевания.

Однако в настоящей работе помимо вопросов первичной профилактики вирус-ассоциированных опухолей в общей популяции, также будет обсуждаться проблема профилактики рецидивов и повторных опухолей у больных, которые прошли радикальное лечение и формально считаются на момент его окончания излечившимися.

Профилактика вирус-ассоциированных опухолей

Существует три основных механизма канцерогенеза, обусловленного инфекционными причинами: прямой, опосредованный хроническим воспалением и опосредованный иммуносупрессией [5]. Таким образом, специфичные для вирус-ассоциированных опухолей методы профилактики могут воздействовать как на этапе инфицирования, так и на этапе вирусного канцерогенеза.

Следует отметить, что рак развивается лишь у небольшой доли инфицированных людей. Значит, профилактика вирус-ассоциированных опухолей может включать в себя методы, направленные на устранение дополнительных причин развития рака, напрямую не связанных с вирусами. В некоторых случаях противовирусная терапия также является необходимым компонентом лечения рака.

Важными причинами роста численности вирус-ассоциированных опухолей являются социальные и поведенческие факторы, которые не только способствуют распространению инфекционных агентов, но также участвуют в сложных взаимодействиях на пути развития предопухолевых и опухолевых изменений. Например, риск рака шейки матки уже при наличии инфекции HPV потенцируется курением [12]. От программ профилактики это требует не только использования традиционных мер противовирусной борьбы, но и наличия контроля за хроническими неинфекционными заболеваниями.

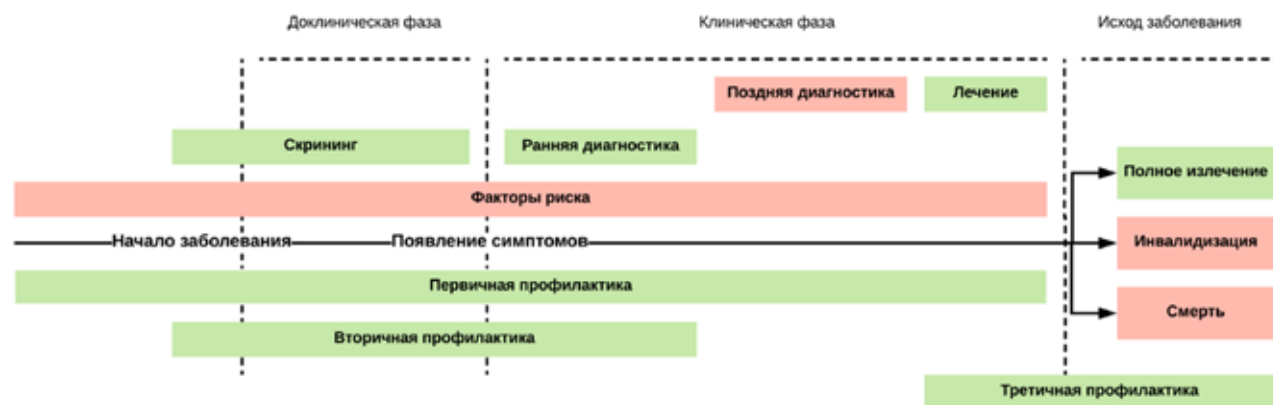


Рис. Первичная, вторичная и третичная профилактика (адаптировано из I. Dos Santos Silva [11])

Профилактика опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Вопросы первичной профилактики HPV являются в настоящий момент актуальными как для развитых, так и развивающихся стран. Во-первых, несмотря на возможности вторичной профилактики рака шейки матки, эффективных методов скрининга в отношении других опухолей, ассоциированных с HPV пока нет. Во-вторых, трудности, связанные с внедрением скрининга рака шейки матки, ограничивают его использование и эффективность во многих странах, где такие программы запущены. В-третьих, сочетание первичной и вторичной профилактики HPV теоретически могло бы позволить не просто снизить число смертей, а полностью избавиться от рака шейки матки [13]. К методам профилактики относятся вакцинация и иные способы предотвращения инфицирования HPV. Вакцинация в настоящий момент является наиболее эффективным способом первичной профилактики HPV-ассоциированных опухолей.

В группе женщин в возрасте до 26 лет, у которых не было выявлено HPV высокого риска или HPV16/18, вакцинация была крайне эффективна в отношении снижения опасности возникновения предопухолевых изменений шейки матки: цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2+, CIN3+) и аденокарциномы *in situ* (AIS), связанных с вирусами HPV16/18 (снижение риска до 100%). Эффективность вакцинации в отношении дисплазий, связанных со всеми типами HPV (включая и не включая типы высокого риска), была чуть ниже – порядка 60% [14].

Вопрос об использовании вакцины против HPV в старшем возрасте опирается в отсутствие серьезных доказательств её эффективности. Тем не менее, в нескольких исследованиях говорится о снижении опасности развития предопухолевых изменений шейки матки, связанных с вирусами высокого риска. Однако другие данные свидетельствуют в пользу эффективности вакцинации среди женщин, у которых не выявлялись HPV высокого риска или HPV16/18. Среди всех возрастных групп женщин (вне зависимости от HPV-статуса) различий в риске появления дисплазий всех типов выявлено не было [14].

Статистически значимых различий в риске развития дисплазий в зависимости от количества полученных доз вакцины не отмечалось. Это может говорить в пользу возможности перехода на схемы вакцинации с двукратным или даже однократным введением вакцины [15].

Кроме того, были опубликованы данные о возможном преимуществе бивалентной вакцины. Они говорят о большей эффективности бивалентной вакцины по сравнению с квадριвалентной в плане результативного воздействия на другие типы вируса (перекрестная защита против родственных типов).

Однако данный эффект частично объясняется различиями между участниками исследований, а также различными способами проведения в них HPV-тестирования. Следует отметить, что при сравнении результатов программ вакцинации в Австралии (квадριвалентная вакцина) и в Ирландии (бивалентная вакцина) различий в эффективности вакцин не наблюдалось [14].

Квадριвалентная вакцина обеспечивает дополнительную защиту от типов HPV, являющихся причинами бородавок. При этом в мета-регрессионном анализе также отмечалось хотя и статистически незначимое, но все же большее количество местных реакций при использовании бивалентной вакцины. При сравнении двух вакцин в одном исследовании отмечалась более высокая частота местных реакций при использовании бивалентной вакцины [14].

Наблюдения за статистикой распространения инфекции HPV в странах, где были запущены программы вакцинации, говорят в пользу появления популяционного иммунитета и снижения клинических проявлений инфекции у мужчин. Несколько работ отмечают эффективность вакцинации мужчин и мальчиков в отношении аногенитальной инфекции HPV, а также инфекции ротовой полости. Однако эффективность была намного выше при отсутствии контакта с HPV до момента вакцинации [16]. Часть работ показывает, что вакцина эффективна и в группах риска (HIV-больные) [16]. В некоторых странах вакцинация распространяется на мужское население как с целью предотвращения развития рака, так и с целью снижения распространения вируса в популяции [17].

Профилактика рецидивов вирус-ассоциированных опухолей у больных, уже прошедших лечение, в рандомизированных исследованиях не изучалась. Существует серия работ, описывающих результаты применения вакцин против HPV у женщин после хирургического лечения предопухолевых и опухолевых изменений шейки матки. В них отмечается снижение риска возникновения повторного поражения шейки матки на 60–80% [18].

Вакцины против HPV обладают отличным профилем безопасности, а также не увеличивают рисков при последующей беременности [14].

Программы профилактики опухолей, вызванных HPV, могут включать и элементы предотвращения возникновения других факторов риска их развития. В первую очередь это касается курения и употребления алкоголя. В связи с ростом распространения курения среди женщин обсуждается возможность включения консультаций по поводу влияния табака на развитие рака в программы скрининга рака шейки матки [12].

Поскольку HPV – это инфекция, передающаяся половым путем, обсуждаются также соответствующие способы ее профилактики. В нескольких работах отмечается высокая роль, которую в предотвращении HPV-инфицирования может играть барьерная

контрацепция с помощью презервативов [19]. Также предполагается, что существует возможная связь между обрезанием и снижением риска HPV-инфекции у мужчин [20].

Как было отмечено выше, вопросы вторичной профилактики HPV-ассоциированных опухолей не затронуты в этом обзоре. Вторичная профилактика крайне эффективна в отношении рака шейки матки, но вопросы ее использования после вакцинации пока только изучаются. На практике тестирование на HPV все больше используется как альтернатива цитологическому исследованию. По всей видимости, вакцинация позволит деинтенсифицировать тестирование на HPV путем удлинения интервалов между скрининговыми тестами. Отдельных рекомендаций по скринингу рака шейки матки и предопухолевых изменений среди вакцинированных женщин пока нет.

Профилактика опухолей, ассоциированных с вирусом гепатита В

По мнению Всемирной организации здравоохранения, профилактика HBV-инфекции является национальным приоритетом и должна осуществляться на государственном уровне.

HBV передается с помощью биологических жидкостей, но наиболее частый способ передачи – вертикальный, от матери к ребенку. При наличии поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) у матери риск передачи составляет 5–10% при отсутствии антигена гепатита е (HBeAg), но достигает 90–100% при его наличии. Передача через биологические жидкости возможна при донорстве, сексуальном контакте, при совместном пользовании бытовых средств гигиены (зубные щетки, бритвы), при повторном использовании инъекционных игл и медицинских инструментов [21].

Существует два ключевых подхода к профилактике HPV: вакцинация детей и вакцинация групп высокого риска [22]. Группы риска обусловлены способами передачи: медицинские работники, те, кто имели сексуальный контакт с носителем HBV, те, кому часто выполняются инъекции, путешественники. Поскольку возможность вакцинации уже после контакта с другим человеком, инфицированным HBV, не всегда есть (и зачастую невозможно в принципе выявить момент инфицирования), профилактика в детском возрасте является единственным надежным способом защиты от вируса в течение всей жизни.

Основной метод профилактики – введение одной дозы вакцины при рождении и еще 2-х доз в течение 6 месяцев после рождения ребенка (в 1 и 6 месяц, возможно введение в комбинации с другими вакцинами). Как альтернатива, может быть применена схема с использованием 4 доз, также в некоторых случаях могут быть изменены сроки введения. Вакцины индуцируют необходимую концентрацию антител в 95% [23].

В большинстве случаев иммунитет пожизненный. При этом отмечается, что в основном, после введения 3-х доз не требуется бустерной дозы [22].

Применение 2-х доз также эффективно, однако в пользу такой схемы пока недостаточно данных [24]. Также отмечается, что в краткосрочном периоде после вакцинации титр антител при использовании двух доз несколько меньше. Ревакцинация возможна в любом возрасте, а также при отсутствии ответа на первичную вакцинацию. Но определенные факторы риска, а также возраст могут снижать её эффективность [25].

При рождении ребенка у матери, которая является носителем вируса, необходима вакцинация в течение 12 часов после рождения, поскольку задержка сроков вакцинации повышает риск инфицирования. Также при этом необходимо использование иммуноглобулина с целью сочетанной профилактики. Риск передачи инфекции при совместном использовании вакцины и иммуноглобулина снижается на 50% [26]. Использование противовирусной терапии у матерей в третьем триместре беременности является одной из возможностей снизить риск передачи вируса. Американская ассоциация по лечению болезней печени рекомендует вакцинацию против HBV всем беременным женщинам, которым она до этого не была выполнена [27]. Вместе с этим наличие инфекции у матери не является противопоказанием к кормлению грудью при выполнении иммунизации ребенка.

Профилактика в случае возможного инфицирования среди групп риска состоит в использовании схемы вакцинации и иммунизации, которая аналогична схеме, используемой при рождении ребенка у матери с гепатитом.

Отмечается отличный профиль безопасности вакцин против HBV: по данным нескольких исследований, частота серьезных побочных явлений составила около 1 случая на миллион доз вакцины [27]. Кроме того, не отмечено каких-либо сигналов возможного отрицательного влияния вакцинации против HBV в течение длительного ее применения.

Классический аргумент в пользу эффективности применения вакцинации с целью снижения заболеваемости опухолями печени у детей содержится в исследованиях, проводимых в Тайвани. Программа вакцинации, запущенная там в 1984 году, позволила снизить заболеваемость раком печени у детей более чем в два раза [28].

Вторичная профилактика гепатоцеллюлярной карциномы с помощью ультразвуковой диагностики и анализа на альфа-фетопротеин оценивалась в трех рандомизированных исследованиях. Результаты всех трех исследований были противоречивы. Они не дают возможности оценить роль скрининга в снижении смертности от гепатоцеллюлярного рака, и это требует дальнейшего изучения.

Профилактика опухолей, связанных с другими вирусами

Вирус гепатита С (HCV)

HCV является одной из главных причин развития гепатоцеллюлярной карциномы: среди заболевших ею доля тех, у кого HCV стал причиной развития рака достигает 30%. Несмотря на то, что цирроз печени – это один из этапов прогрессирования инфекции и предопухоловое состояние, до 15% случаев карциномы встречается на фоне инфекции без цирроза. Хотя вирус является довольно частой причиной развития рака, в сочетании с другими факторами (алкоголь, пожилой возраст, коинфекция HCV-HBV и др.) этот риск может повышаться [29].

Профилактику гепатоцеллюлярной карциномы следует разделить на профилактику рака среди пациентов с циррозом печени и профилактику рака и цирроза у пациентов при наличии инфекции HCV. В любом случае здесь ключевой метод профилактики развития рака – противовирусная терапия.

Особенно это касается пациентов с хроническим гепатитом, вызванным HCV. Снижение риска возникновения рака составляет до 80% у пациентов, давших ответ на лечение. Отсутствие ответа на лечение – прогностический фактор развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [30].

Противовирусная терапия среди пациентов с циррозом печени снижает риск развития рака более чем на 50%. Есть также противоречивые данные о необходимости проведения поддерживающей противовирусной терапии у пациентов, не давших ответ на первичное лечение [31].

Все данные о влиянии противовирусного лечения на развитие гепатоцеллюлярной карциномы в ближайшее время будут обновлены на фоне начала использования современных противовирусных препаратов, зарегистрированных в последние годы. С учетом необходимости типирования вирусов возможны использование молекулярных предикторов развития гепатоцеллюлярной карциномы при наличии HCV.

Эффективная профилактическая вакцина против HCV в настоящий момент недоступна несмотря на то, что исследования в этой области ведутся уже более 25 лет. К методам первичной профилактики, без сомнения, относятся скрининг доноров и принятие мер, гарантирующих проведение безопасных инъекций. Исследования эффективности вторичной профилактики (к которой относится выявление опухолей на ранней стадии с помощью маркеров) дали противоречивые результаты в отношении снижения смертности от гепатоцеллюлярной карциномы.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV)

Первые данные о том, что вакцина против EBV эффективна у животных, были опубликованы М. Эп-

штейном и его соавторами еще в 1985 году. Еще через 10 лет были обнародованы результаты первого применения вакцины против EBV у людей. Она использовалась как в группах инфицированных EBV людей, так и среди детей, которые не являлись носителями инфекции. В этом и последующих исследованиях I и II фазы отмечалось появление антител к различным компонентам вируса в разных группах, а также относительная безопасность вакцины [32].

Первое и единственное крупное рандомизированное исследование, оценившее эффективность вакцины в отношении предотвращения инфекции EBV или ее последствий, было опубликовано в 2007 году [33]. В исследовании принял участие 181 человек, все участники были рандомизированы в две группы. В интервенционной группе использовали трехразовое введение вакцины EBV gp350. В результате были отмечены статистически незначимые различия в частоте симптоматического мононуклеоза, но не бессимптомной инфекции. По всей видимости, в исследовании был занижен размер выборки, поскольку абсолютное количество случаев заболевания было больше в группе плацебо. Также был отмечен статистический эффект при анализе изначально рандомизированных пациентов, так как основной анализ базировался только на пациентах, следовавших протоколу. Значимых сигналов с точки зрения безопасности не было зафиксировано.

Несмотря на предварительные положительные результаты исследований I и II фазы, дальнейшее развитие разработки вакцины против EBV не получила, хотя проведение III фазы исследований является приоритетом с точки зрения профилактики EBV. Также появлялись сообщения о создании вакцин для других компонентов вируса, в которых используются другие способы доставки антигена, но клинических исследований их применения не было.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания в первый год после трансплантации, как правило, связаны с EBV. Поскольку эффективных мер первичной профилактики нет, мониторинг вирусной нагрузки и показателей иммунной системы может быть одним из способов вторичной профилактики. Несколько наблюдательных исследований говорят о снижении риска болезни на фоне превентивной противовирусной терапии [34].

Ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса человека (KSHV)

В 1997 году МАИР классифицировало KSHV в качестве канцерогена категории 2A, однако в последующие годы было получено достаточно данных о явной связи вируса с развитием саркомы Капоши у людей с иммунодефицитами. Самого по себе инфицирования KSHV недостаточно для развития онкологического заболевания. Чтобы оно возникло, требуются дополнительные факторы – HIV или другое

иммунодефицитное состояние. Также с учетом высокой географической вариабельности случаев саркомы Капоши до начала эпидемии HIV обсуждается наличие дополнительных факторов риска развития болезни на фоне носительства KSHV [5].

На настоящий момент не существует вакцины против KSHV. Один из методов профилактики как саркомы Капоши, так и других опухолей, развивающихся у группы больных с приобретённым иммунодефицитом – раннее начало терапии у пациентов с HIV [35]. Есть неоднозначные исследования, которые говорят о том, что некоторые компоненты противовирусной терапии у больных HIV могут быть более эффективны для предотвращения развития саркомы Капоши, нежели другие. В любом случае, на сегодняшний день данные о возможностях первичной и вторичной профилактики саркомы Капоши крайне ограничены [36].

Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1)

Ретровирус HTLV-1 чаще выявляется в нескольких эндемичных районах. Его носителями могут быть до 20 млн человек в мире. Возможна вертикальная передача HTLV-1 от матери к ребенку при кормлении грудью, и риск передачи выше при кормлении более 6 месяцев. Также передача возможна горизонтальным путем, в том числе при донорстве [37].

Основные методы профилактики Т-клеточной лимфомы/ лейкоза взрослых, связанной с вирусом, заключаются в предотвращении инфицирования. Так, возможен скрининг на носительство вируса у матерей, и рекомендации отказаться от грудного вскармливания или сократить его время. Такие меры помогли сократить инфицирование детей с 20% до 2,5%, однако возможности их использования в развивающихся странах при риске недостаточного питания

Таблица 1.

Распространенность опухолей, связанных с вирусами [3]

Биологический агент	Опухоли	Доля среди всех причин развития данной нозологии в различных исследованиях	Количество случаев ежегодно	Есть ли вакцина?	Методы контроля помимо вакцинации и профилактики вертикальной и горизонтальной передачи
Вирусы папилломы человека	Рак шейки матки	~100%	530 000	Да	Скрининг
	Опухоли ротоглотки	14–100%	29 000		Нет
	Опухоли ануса	88%	35 000		Нет
	Опухоли половых органов (половой член, влагалище, вульва)	15–80%	33 500		Нет
	Опухоли полости рта	0–9%	8 700		Нет
	Опухоли гортани	1–33%	7 200		Нет
Вирус гепатита С	Рак печени	10–90%	150 000	Нет	Противовирусная терапия
	Неходжкинская лимфома	2–24%	13 000		
Вирус гепатита В	Рак печени	10–90%	420 000	Да	Противовирусная терапия
Ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса человека	Саркома Капоши	100%	44 000	Нет	Противовирусная терапия
Вирус Эпштейна-Барр	Лимфома Ходжкина	30–74%	32 000	Нет	Противовирусная терапия
	Лимфома Бёркитта	30–100%	4 700		
	Назофарингеальный рак	80–100%	83 000		
Т-лимфотропный вирус человека	Т-клеточная лейкемия/лейкоз взрослых	100%	3 000	Нет	Нет

детей сомнительны. Скрининг доноров также может снизить передачу вируса. Исследования действия вакцин против HTLV-1 в настоящий момент не были проведены среди людей [37].

Заключение

Вакцинация против двух вирусов HPV и HBV в длительной перспективе сможет значительно снизить заболеваемость опухолями, связанными с этими двумя биологическими агентами. Поскольку HPV являются обязательным условием появления подавляющего большинства опухолей шейки матки, то при доста-

точной приверженности вакцинации в комбинации с вторичной профилактикой есть возможность полной эрадикации данного заболевания.

В отношении остальных вирусов, вызывающих развитие рака, эффективные вакцины отсутствуют. Основные методы предотвращения появления онкологических заболеваний основаны как на профилактике передачи вирусов, так и на антивирусном лечении уже инфицированных людей. Такой подход может работать в отношении опухолей, связанных с HCV и HIV. Активная профилактика EBV, KSHV и HTLV-1 обсуждается в настоящий момент только в рамках научных исследований.

Список литературы

1. GBD 2016 Russia Collaborators. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. // *Lancet*. 2018. Vol. 392, №10153. P. 1138–1146.
2. Casper C., Fitzmaurice C. Infection-related cancers: prioritising an important and eliminable contributor to the global cancer burden. // *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol. 4, №9. P. e580-1.
3. Plummer M. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. // *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol. 4, №9. P. e609-16.
4. Islami F. et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, №1. P. 31–54.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. // *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2012. Vol. 100, №Pt B. P. 1–441.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Malaria and some polyomaviruses (sv40, bk, jc, and merkel cell viruses). // *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2014. Vol. 104. P. 9–350.
7. Grulich A.E. et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. // *Lancet*. 2007. Vol. 370, №9581. P. 59–67.
8. Ekwunife O.I. et al. Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Practice Recommendations. // *Pharmaco economics*. 2017. Vol. 35, №1. P. 65–82.
9. Grabam D.M. et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. // *Cancer*. 2015. Vol. 121, №11. P. 1785–1792.
10. Leavell H.R., Clark E.G. Preventive Medicine for the Doctor in his Community. An Epidemiologic Approach. 2nd ed. New-York: McGraw-Hill, 1958.
11. Silva I. dos S. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. 2nd Revised. Lyon, France: IARC, 1999.
12. Gorini G. et al. The Pap smear screening as an occasion for smoking cessation and physical activity counselling: effectiveness of the SPRINT randomized controlled trial. // *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. P. 740.
13. Hillemanns P. Eradication of cervical cancer: the beginning of the end. // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289, №3. P. 477–478.
14. Arbyn M. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 5. P. CD009069.
15. Kreimer A.R. et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16, №7. P. 775–786.
16. Harder T. et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. // *BMC Med.* 2018. Vol. 16, №1. P. 110.
17. Prue G. et al. It is time for universal HPV vaccination. // *Lancet*. 2018. Vol. 392, №10151. P. 913–914.
18. Ghelardi A. et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. // *Gynecol. Oncol.* 2018.
19. Vanderpool R.C. et al. Effective dual method contraceptive use and HPV vaccination among U.S. adolescent and young adult females. // *Womens Health Issues*. 2014. Vol. 24, №5. P. 543–550.
20. Rodriguez-Álvarez M.I. et al. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15, №10.
21. Rivière L., Ducroux A., Buendia M.A. The oncogenic role of hepatitis B virus. // *Recent Results Cancer Res*. 2014. Vol. 193. P. 59–74.
22. Chang M.-H. Prevention of hepatitis B virus infection and liver cancer. // *Recent Results Cancer Res*. 2014. Vol. 193. P. 75–95.
23. Schillie S.F., Murphy T.V. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, №21. P. 2506–2516.

24. Wilson J.N., Nokes D.J. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? // *Vaccine*. 1999. Vol. 17, №20–21. P. 2667–2673.
25. Van Der Meeren O. et al. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015. Vol. 11, №7. P. 1726–1729.
26. Lee C. et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. №2. P. CD004790.
27. Terrault N.A. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, №4. P. 1560–1599.
28. Chang M.H. et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, №26. P. 1855–1859.
29. Koike K. The oncogenic role of hepatitis C virus. // *Recent Results Cancer Res.* 2014. Vol. 193. P. 97–111.
30. Bang C.S., Song I.H. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. // *BMC Gastroenterol.* 2017. Vol. 17, №1. P. 46.
31. Singal A.K. et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8, №2. P. 192–199.
32. Smets F., Sokal E.M. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. // *Recent Results Cancer Res.* 2014. Vol. 193. P. 173–190.
33. Sokal E.M. et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. // *J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 196, №12. P. 1749–1753.
34. Smets F., Sokal E.M. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. // *Pediatr. Transplant.* 2002. Vol. 6, №4. P. 280–287.
35. Goncalves P.H. et al. Cancer prevention in HIV-infected populations. // *Semin. Oncol.* 2016. Vol. 43, №1. P. 173–188.
36. Dissinger N.J., Damania B. Recent advances in understanding Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. [version 1; referees: 2 approved] // *F1000Res.* 2016. Vol. 5.
37. Yoshimitsu M., White Y., Arima N. Prevention of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma. // *Recent Results Cancer Res.* 2014. Vol. 193. P. 211–225.

References

1. GBD 2016 Russia Collaborators. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1138–46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31485-5.
2. Casper C., Fitzmaurice C. Infection-related cancers: prioritising an important and eliminable contributor to the global cancer burden. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e580–1. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30169-3.
3. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
4. Islami F., Goding Sauer A., Miller K.D., Siegel R.L., Fedewa S.A., Jacobs E.J., et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 31–54. doi:10.3322/caac.21440.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100: 1–441.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Malaria and some polyomaviruses (sv40, bk, jc, and merkel cell viruses). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2014; 104: 9–350.
7. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
8. Ekwunife O.I., O'Mahony J.F., Gerber Grote A., Mosch C., Paeck T., Lbachimi S.K. Challenges in Cost-Effectiveness Analysis Modelling of HPV Vaccines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Practice Recommendations. *Pharmacoeconomics* 2017; 35: 65–82. doi: 10.1007/s40273-016-0451-7.
9. Grabam D.M., Isaranuwatthai W., Habbous S., de Oliveira C., Liu G., Siu L.L., et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2015; 121: 1785–92. doi: 10.1002/cncr.29111.
10. Leavell H.R., Clark E.G. Preventive Medicine for the Doctor in his Community. An Epidemiologic Approach. 2nd ed. New-York: McGraw-Hill; 1958.
11. Silva I. dos S. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. 2nd Revised. Lyon, France: IARC; 1999.
12. Gorini G., Carreras G., Giordano L., Anghinoni E., Iossa A., Coppo A., et al. The Pap smear screening as an occasion for smoking cessation and physical activity counselling: effectiveness of the SPRINT randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12: 740. doi: 10.1186/1471-2458-12-740.
13. Hillemanns P. Eradication of cervical cancer: the beginning of the end. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 477–8. doi: 10.1007/s00404-013-3127-y.
14. Arbyn M., Xu L., Simoens C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

15. Kreimer A.R., Struyf F., Del Rosario-Raymundo M.R., Hildesheim A., Skinner S.R., Wacholder S., et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 775-86. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00047-9.
16. Harder T., Wichmann O., Klug S.J., van der Sande M.A.B., Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med* 2018; 16: 110. doi: 10.1186/s12916-018-1098-3.
17. Prue G., Baker P., Graham D., Nutting C., Greenhouse P., Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *Lancet* 2018; 392: 913-4. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31821-X.
18. Gbelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol* 2018. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
19. Vanderpool R.C., Williams C.M., Klawitter A.R., Eddens K. Effective dual method contraceptive use and HPV vaccination among U.S. adolescent and young adult females. *Womens Health Issues* 2014; 24: 543-50. doi: 10.1016/j.whi.2014.05.003.
20. Rodríguez-Álvarez M.I., Gómez-Urquiza J.L., Husein-ElAbmed H., Albendin-García L., Gómez-Salgado J., Cañadas-De la Fuente G.A. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15. doi: 10.3390/ijerph15102210.
21. Rivière L., Ducroux A., Buendia M.A. The oncogenic role of hepatitis B virus. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 59-74. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_4.
22. Chang M.-H. Prevention of hepatitis B virus infection and liver cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 75-95. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_5.
23. Schillie S.F., Murphy T.V. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* 2013; 31: 2506-16. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.012.
24. Wilson J.N., Nokes D.J. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999; 17: 2667-73.
25. Van Der Meeren O., Crasta P., Chewart B., De Ridder M. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 1726-9. doi: 10.1080/21645515.2015.1039758.
26. Lee C., Gong Y., Brok J., Boxall E.H., Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004790. doi: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.
27. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
28. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9. doi: 10.1056/NEJM199706263362602.
29. Koike K. The oncogenic role of hepatitis C virus. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 97-111. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_6.
30. Bang C.S., Song I.H. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 46. doi: 10.1186/s12876-017-0606-9.
31. Singal A.K., Singh A., Jaganmohan S., Guturu P., Mummadi R., Kuo Y.-F., et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 192-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.026.
32. Smets F., Sokal E.M. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 173-90. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_10.
33. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Léonard P., Moreels A., et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis* 2007; 196: 1749-53. doi: 10.1086/523813.
34. Smets F., Sokal E.M. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 280-7.
35. Goncalves P.H., Montezuma-Rusca J.M., Yarchoan R., Uldrick T.S. Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol* 2016; 43: 173-88. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.011.
36. Dissinger N.J., Damania B. Recent advances in understanding Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. version 1; referees: 2 approved. *F1000Res* 2016; 5. doi: 10.12688/f1000research.7612.1.
37. Yoshimitsu M., White Y., Arima N. Prevention of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 211-25. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_12.