

ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ. ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ЧАСТЬ 2. ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ РАКА В РОССИИ. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВПЧ-ВАКЦИНЫ*

Г. М. Волгарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин на долю рака шейки матки (РШМ) в 2015 г. приходилось около 5 %; прирост заболеваемости РШМ за период с 2005 по 2015 г. составил 24,47 %. Несмотря на то что в целом показатели смертности от злокачественных новообразований за 2005–2015 гг. у мужчин и женщин снизились, смертность женщин от РШМ в этот период выросла на 8,3 %. В возрастной группе 30–39 лет смертность от РШМ выходит на 1-е место среди всех причин смерти от злокачественных новообразований. Помимо этого, у лиц обоих полов в период с 2005 по 2015 г. увеличились показатели заболеваемости раком ротовой полости и глотки, а также раком полового члена у мужчин, что выступает, как и в случае с РШМ, проявлением тревожной тенденции. Настоящая часть обзора посвящена формам рака, ассоциированным с вирусами папилломы человека (ВПЧ), в России, вертикальной передаче ВПЧ, а также профилактическим ВПЧ-вакцинам.

Ключевые слова: канцерогенез, вирусы папиллом, профилактические вакцины против вируса папилломы человека

Для цитирования: Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 2. ВПЧ-ассоциированные формы рака в России. Профилактические ВПЧ-вакцины. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):31–8.

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-31-38



PAPILLOMAVIRAL CARCINOGENESIS. MAJOR ACHIEVEMENTS AND CERTAIN CHALLENGES PART 2. HPV-ASSOCIATED CANCERS IN RUSSIA. PREVENTIVE HPV VACCINES*

G. M. Volgareva

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Cervical cancer (CC) incidence rate made up about 5 % in overall women cancer incidence in Russia in 2015. CC morbidity rose by 24.47 % during 2005–2015. Despite the fact that aggregated standardized cancer mortality rates for both men and women during 2005–2015 declined, women CC mortality increased by 8.3 %. CC is the leading cancer mortality cause in women aged 30–39 years. Moreover growth of oral and pharynx cancer incidence rates in both genders as well as penile cancer in men all indicate to an unfavorable trend. The present Review part contains data on HPV-associated cancers in Russia, vertical HPV transition as well as preventive HPV vaccines.

Key words: carcinogenesis, papillomaviruses, human papillomavirus vaccine

For citation: Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 2. HPV-associated cancers in Russia. Preventive HPV vaccines. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):31–8. (In Russ.).

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска — этиологические агенты рака шейки матки (РШМ) у женщин, а также ряда других новообразований аногенитальной области, головы и шеи [1].

*Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(1):6–12.

*Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part I. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers. Russian Journal of Biotherapy 2020;19(1):6–12.

ВПЧ-ассоциированные формы рака в России

В структуре онкологической заболеваемости российских женщин на долю РШМ в 2015 г. приходилось 5,2 %. Тогда диагноз РШМ был установлен впервые в жизни у 16 740 женщин. Средний возраст этих женщин составлял 52 года (в 2005 г. — 53,3 года). Прирост заболеваемости РШМ за период с 2005 по 2015 г. равен 24,47 %. В структуре смертности женского населения России РШМ находится на 10-м месте (4,8 %), но в группе 30–39 лет уровень смертности от РШМ выходит на 1-е место среди всех причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) — 24,3 %. Несмотря на то что в целом стандартизованные показатели смертности от ЗНО за период 2005–2015 гг. снизились как среди мужского, так и среди женского населения России, смертность женщин от РШМ в этот период выросла на 8,3 % [2]. Программы скрининга РШМ в России пока не внедрены, а стоимость комплексного лечения 1 случая РШМ, согласно экспертным оценкам, составляет около 1,1 млн руб. [3]. Как и в мире в целом, ВПЧ типа 16 преобладает среди онкогенных ВПЧ в биопсиях, полученных из образцов РШМ от российских больных, 2-м по частоте обнаружения является ВПЧ типа 18 [4]. Помимо РШМ, ДНК канцерогенных ВПЧ обнаружена в образцах рака мочевого пузыря и предстательной железы у российских больных [5, 6]. На большой выборке здоровых российских мужчин (752 человека, средний возраст — 32 года), обследованных на наличие инфекций, передаваемых половым путем, ДНК онкогенных ВПЧ была выявлена в 42 % случаев в мочеиспускательном канале и/или секрете предстательной железы [7].

Что касается других форм ЗНО, ассоциированных с канцерогенными ВПЧ (без вычленения собственно ВПЧ-положительных случаев), то в 2015 г. среди мужчин абсолютное число случаев впервые в жизни установленного диагноза рака полости рта составило 6268 (в 2005 г. — 4663), среди женщин — 2693 (в 2005 г. — 1716). Рак глотки был выявлен в 2015 г. у 4658 мужчин (в 2005 г. — у 3518), у женщин данный показатель составил 749 (в 2005 г. — 514). Рак полового члена в 2015 г. диагностирован у 606 мужчин (в 2005 г. — у 442). Средний возраст мужчин и женщин за этот период не изменился: при раке полости рта в 2015 г. он составил 60,8 года, при раке глотки — 60,1. Прирост «грубого» показателя заболеваемости раком полости рта на 100 тыс. населения для лиц обоих полов составил 34,5 %, заболеваемости раком глотки — 24,25 %, заболеваемости мужчин раком полового члена — 35,93 %. На фоне общего снижения показателей смертности от ЗНО за период с 2005 по 2015 г. как среди мужчин, так и среди женщин отмечен рост уровня смертности среди женщин от рака полости рта и глотки на 19,9 % [2].

Итак, вопреки тому, что уровень заболеваемости и смертности от РШМ снижается во многих развитых

странах, что связано с уменьшением распространенности ВПЧ-инфекции, а также с проведением массового организованного цитологического скрининга, позволяющего диагностировать не только РШМ на ранних стадиях, но и предраковые неоплазии, в России показатели заболеваемости и смертности от данной формы рака увеличиваются. Причиной неблагоприятных тенденций, сохраняющихся в России, следует признать отсутствие программ организованного скрининга, а «попытки заменить организованный скрининг на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения диспансеризацией населения вряд ли приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака данной локализации» [8]. Подтверждением этой точки зрения эпидемиологов являются данные популяционно-больничного канцер-регистра Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Благодаря высокому уровню ранней диагностики и качества лечения больных здесь показатель заболеваемости РШМ значительно ниже общепопуляционного (2,2 %), а в период с 2000 по 2017 г. отмечена выраженная тенденция к уменьшению заболеваемости и незначительная — к снижению показателей смертности от данной формы рака [9]. Отмеченный у лиц обоих полов в период с 2005 по 2015 г. рост показателей заболеваемости раком ротовой полости и глотки, а также раком полового члена у мужчин служит, как и в случае с РШМ, проявлением тревожной тенденции и свидетельствует в пользу необходимости профилактики ВПЧ-инфекции в России.

О вертикальной передаче ВПЧ

Заражение ВПЧ традиционно рассматривается как инфекция, передаваемая половым путем (горизонтально): при генитально-генитальных, генитально-оральных, генитально-мануальных и других контактах с зараженным эпителием. Однако несколько авторов сообщили о присутствии ВПЧ в эпителии ротовой полости, слизистой оболочке глаза, а также на гениталиях новорожденных и детей младшего возраста, не имевших сексуальных контактов [10–13]. Оказалось, что кроме полового возможны и иные пути заражения, например интранатальный — при прохождении плода по родовым путям ВПЧ-зараженной матери, из плаценты или через пуповинную кровь, где также встречаются ВПЧ [13, 14].

В рамках проспективного когортного обследования финских семей проблемой вертикальной передачи ВПЧ занимаются проф. С. Сирьянен и его коллеги. По их данным, семьи, в которых все трое (младенец, мать и отец) заражены онкогенным ВПЧ, нередки — они составили 29 %. Семьи, в которых заражены только мать и младенец, составили 26 %;

реже встретились семьи, в которых ВПЧ-инфицированными были только ребенок и отец, — 11 % (здесь среди прочих обсуждается гипотеза вертикальной передачи вируса от отца через зараженную сперму); в 8 % семей инфицированным ВПЧ был только младенец, что дает основание предполагать неизвестные пока источники заражения. Возраст 6 мес исследователи выделили как критичный для ребенка: к этому моменту он или заразился ВПЧ, или оказывался стабильно свободным от этой инфекции [10].

К настоящему времени установлено, что «материнскими» факторами риска вертикальной передачи вируса ребенку являются длительная инфекция цервикального канала матери ВПЧ высокого риска, одновременная инфекция эпителия шейки матки ВПЧ нескольких типов, ВПЧ-инфекция плаценты, бородавки на руках матери, юный возраст сексуального дебюта матери, использование ею оральных контрацептивов, присутствие ВПЧ в пуповинной крови [15]. Очевидно, что дети, оказавшиеся инфицированными ВПЧ в младенчестве, составляют группу повышенного риска развития аногенитального рака, а также рака ротовой полости. Казалось бы, более чем уместно рекомендовать им профилактическую ВПЧ-вакцинацию по достижении ими соответствующего возраста. Однако остается пока открытым вопрос об особенностях формирования у таких детей иммунного ответа на введение ВПЧ-вакцин и на возможное заражение их ВПЧ после того, как они начнут половую жизнь. Получены первые указания о том, что гуморальный и клеточный иммунитет к ВПЧ типа 16 у детей с персистирующей с младенчества ВПЧ-инфекцией может не сформироваться [16]. Насколько типичны такие случаи, станет ясно при продолжении исследований. На особенности функционирования иммунитета у этих детей указывает и тот факт, что бактериальная микрофлора ротовой полости у них, по последним данным, значимо коррелирует с их ВПЧ-статусом [17].

Масштаб проблемы, обусловленной вертикальной передачей ВПЧ новорожденным, проявится в ходе дальнейшей работы. Однако уже получены данные, предупреждающие об опасности ее недооценки. Так, в проспективном когортном исследовании, проводимом в Канаде, ВПЧ одного или нескольких типов были обнаружены в эпителии шейки матки и/или влагалища в I триместре беременности у 45 % женщин, плацента была ВПЧ-инфицированной у 14 % из них, в 11 % случаев дети в возрасте до 3 мес имели ВПЧ в разных частях тела: на конъюнктиве, в ротовой полости, гортани, на гениталиях [13]. У 17,3 % мальчиков, не имевших половых контактов, было зафиксировано присутствие ВПЧ в клетках крайней плоти, в том числе онкогенных ВПЧ — у 12,1 % из них [18]. В целом очевидно, что данная группа детей должна

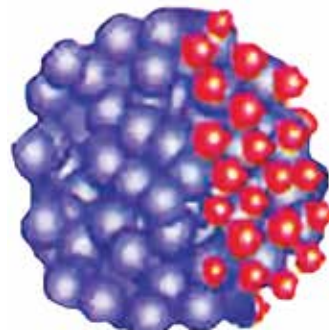
находиться в фокусе внимания педиатров, иммунологов и онкологов.

Профилактические ВПЧ-вакцины

Как было описано в 1-й части обзора, жизненный цикл ВПЧ, завершающийся высвобождением зрелых вирусных частиц, проходит в многослойном эпителии параллельно с дифференцировкой эпителиальных клеток [1]. Моделирование *in vitro* или *in ovo* условий, при которых ВПЧ проходили бы подобный цикл в многослойном дифференцирующемся эпителии и представилась бы возможность нарабатывать количество вируса, достаточное для выпуска вакцины (подобно тому, как создаются вакцины против полиомиелита, кори и других заболеваний), сопряжено с рядом методических трудностей [19, 20].

Создание профилактических ВПЧ-вакцин стало возможным благодаря обнаружению у белка L1, основного структурного белка ВПЧ, способности к самосборке в вирусоподобные частицы (VLPs), очень похожие на зрелые вирионы, включающие эпитопы, к которым при попадании этих частиц в организм человека вырабатываются нейтрализующие антитела (см. рисунок). VLPs не содержат ДНК вируса и поэтому неинфекционны и неканцерогенны (подробности и сведения о соответствующих патентах см. [21]). На сегодня созданы и используются следующие 3 профилактические ВПЧ-вакцины, все они представляют собою суспензии, вводимые внутримышечно в объеме 0,5 мл.

Церварикс (Cervarix) — 2-валентная вакцина против ВПЧ (HPV-2) (производство компании GlaxoSmithKline Biologicals, Риксенсарт, Бельгия) — пролицинирована Food and Drug Administration (FDA) (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2007 г., одобрена в Европе и Австралии, рекомендована для введения



Вирион ВПЧ. Красная окраска части капсомеров отражает результат реакции нейтрализующих антител с белком L1. Фрагмент эмблемы 25-й Международной конференции по папилломавирусам (Швеция, 2009)

HPV virion. The capsomeres in red depict results of neutralising antibodies interaction with the protein L1. The fragment of the 25th International Conference on Papillomaviruses (Sweden, 2009)

девочкам и женщинам в возрасте от 10 до 25 лет. Вакцина содержит L1 VLPs, продуцируемые в культивируемых *in vitro* клетках насекомого *Trichoplusia ni* (совка ни, cabbage looper moth), инфицированных рекомбинантным бакуловирусом, несущим последовательности ДНК L1 ВПЧ типов 16 и 18. Содержит адъювант ASO₄, который состоит из 50 мкг 3-О-деацетилованного-4-монофосфорил-липида А, адсорбированного на 500 мкг гидроксида алюминия. В состав вакцины входят VLPs ВПЧ типов 16 и 18: рекомбинантный L1 ВПЧ типа 16 – 20 мкг, рекомбинантный L1 ВПЧ типа 18 – 20 мкг. Рекомендована для 3-кратного введения: 2-я доза – не ранее 1 мес после введения 1-й, 3-я – не ранее 6 мес после 1-й. Вакцина зарегистрирована в России, показания к применению: девочкам в возрасте от 10 до 17 лет, женщинам в возрасте от 18 до 45 лет [3].

Гардасил (Gardasil) – 4-валентная вакцина против ВПЧ (известна также как Silgard, производство компании Merck and Co., Inc, Нью-Джерси, США) – была пролицирована FDA в 2006 г. 1 доза вакцины содержит 120 мкг антигена (VLPs рекомбинантного L1 ВПЧ типа 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг)). Вакцина содержит L1 VLPs, продуцируемые в клетках пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), в качестве адъюванта используется гидроксифосфат сульфата алюминия (225 мкг). Пролицирована вакцина во многих странах, вводится девочкам и женщинам в возрасте 9–26 лет в целях профилактики РШМ, рака вульвы, вагины, ануса, индуцируемых ВПЧ типов 16 и 18, а также аногенитальных бородавок, вызываемых ВПЧ типов 6, 11, и цервикальных, анальных, вагинальных и вульварных предраковых поражений. В ряде стран практикуются также прививки мальчиков и мужчин в возрасте 9–26 лет в целях предупреждения анального рака, вызываемого ВПЧ типов 16 и 18, аногенитальных бородавок, индуцируемых ВПЧ типов 6, 11, диспластических повреждений эпителия анального канала, вызываемых всеми 4 типами ВПЧ. Вакцина рекомендована для 3-кратного введения: 2-я доза – через 2 мес после 1-й, 3-я – спустя 6 мес после 1-й. Вакцина зарегистрирована в России. Показания к применению: девочкам и мальчикам в возрасте от 9 до 17 лет, женщинам от 18 до 45 лет, мужчинам от 18 до 26 лет [3].

Gardasil 9 (производство компании Merck and Co., Inc, Нью-Джерси, США) – 9-валентная вакцина – 9vHPV (6/11/16/18/31/33/45/52/58), основанная на VLPs и обеспечивающая защиту дополнительно еще от 5 онкогенных ВПЧ. В качестве адъюванта используется гидрофосфат сульфат алюминия (500 мкг). Одобрена FDA в 2014 г. Содержит в 1 дозе VLPs в следующих количествах: ВПЧ типа 6 (30 мкг), типа 11 (40 мкг), типа 16 (60 мкг), типа 18 (40 мкг), типа 31 (20 мкг), типа 33 (20 мкг), типа 45 (20 мкг), типа 52

(20 мкг) и типа 58 (20 мкг). Рекомендована для введения девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет, а также мальчикам в возрасте от 9 до 15 лет. Схема вакцинации та же, что и при введении гардасила. В то время как церварикс и гардасил способны защищать предположительно от 70 % злокачественных ВПЧ-ассоциированных новообразований, гардасил 9 создан, чтобы предупреждать до 90 % этих новообразований. В России гардасил 9 пока не зарегистрирован.

Ввиду того, что инфекция ВПЧ ограничена эпителиальными клетками, весьма ограничена и презентация вирусных антигенов иммунной системы организма человека. При естественном заражении ВПЧ аногенитального эпителия у большинства индивидумов формируется гуморальный иммунный ответ, интенсивность которого зависит от вирусной нагрузки и длительности инфицирования; антитела к ВПЧ присутствуют в сыворотке крови зараженного индивида длительно, но они не способствуют устранению ранее произошедшего заражения, – эти антитела взаимодействуют со свободными вирусными частицами, препятствуя их проникновению в эпителиальную клетку [22, 23]. Капсид ВПЧ, как отмечалось ранее, состоит из 2 вирусных белков: главного белка L1, а также белка L2 [1]. Вируснейтрализующие антитела к белку L1 типоспецифичны. Что касается белка L2, то он располагается главным образом внутри капсомеров, и лишь небольшой его сегмент находится на поверхности вириона и может распознаваться вируснейтрализующими антителами. VLP на основе L1 ВПЧ несут те же эпитопы, что и инфекционный вирус. Ожидаемым оказалось, что внутримышечное введение вакцин на основе VLP вызывает гуморальный иммунный ответ, на несколько порядков более выраженный, чем тот, который регистрируется при естественном заражении ВПЧ [23].

Несмотря на то что при разработке этих вакцин главная цель состояла в предупреждении развития РШМ, оценивать их эффективность путем фиксации случаев рака невозможно ни по методическим, ни по этическим причинам. Прежде всего, латентный период между заражением ВПЧ и развитием раковой опухоли может составлять несколько десятилетий, и столь длительное наблюдение с начала вакцинаций пока неосуществимо. Кроме того, в развитых странах, где начато массовое использование этих вакцин, практикуется и массовый скрининг женщин, предполагающий лечение предраковой неоплазии в случае ее обнаружения. В связи с этим при оценке эффективности вакцин используются промежуточные (иногда именуемые суррогатными) результаты (end-points) вакцинаций [23]. Это персистирующая (≥6 мес) ВПЧ-инфекция, а также гистологически подтвержденные умеренные и тяжелые дисплазии эпителия шейки

матки, предраковая неоплазия II и III степени соответственно [24, 25].

Высокая эффективность 2-, 4- и 9-валентных профилактических ВПЧ-вакцин продемонстрирована в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях II и III фаз [3, 26, 27]. Использование 4-валентной вакцины с 3-кратной иммунизацией девочек-подростков дало 100 % эффективность в отношении цервикально-генитальных патологий, ассоциированных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, при наблюдении в течение 10 лет; использование бивалентной вакцины при аналогичной схеме иммунизации завершилось подтверждением полной эффективности в отношении цервикальных новообразований, связанных с ВПЧ типов 16 и 18, – follow up в этом случае составило 9,4 года. Что касается 9-валентной вакцины, то эффективность ее введения девочкам-подросткам была 100 % в отношении ВПЧ-инфекции вакцинными штаммами вируса и ВПЧ-ассоциированных дисплазий эпителия шейки матки, влагалища и вульвы при наблюдении на протяжении 5,6 года [28].

В отношении безопасности всех 3 профилактических ВПЧ-вакцин на основании обобщенного опыта их использования в США, Японии, Австралии и ряде других стран не возникло опасений. Зафиксированы локальные реакции у привитых в виде боли в месте инъекции (84 %), покраснения (<25 %) и отека (25 %) [28].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. в национальный календарь прививок ВПЧ-вакцинация включена для девочек в 71 стране, для мальчиков – в 11 странах [28]. С материалами, обосновывающими позицию ВОЗ по профилактическим ВПЧ-вакцинам, можно ознакомиться по электронному адресу: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

«Феминизация» проблемы ВПЧ, ее отрицательные последствия. Профилактические вакцинации мальчиков

Ввиду того, что именно РШМ стал первой формой рака, для которой была доказана роль ВПЧ как этиологических агентов, именно девочки первоначально стали адресатами 4-валентной вакцины в США. Мальчикам проведение этой прививки на регулярной основе было рекомендовано лишь в 2011 г. после осознания возможности предупредить с ее помощью такие ЗНО, как анальный рак и рак ротоглотки, а также аногенитальные папилломы [29]. Однако представления о папилломавирусном канцерогенезе и ВПЧ-вакцинациях как преимущественно «женских» проблемах по-прежнему остаются весьма укоренившимися и имеют отрицательные последствия как для мужчин, так и для женщин. Отмечено, что в странах, где 4-валентная вакцина рекомендована

не только девочкам, но и мальчикам, уровень охвата этими прививками женских контингентов стабильно более высокий, чем уровень охвата мужских. Это ведет к недостаточно эффективной профилактике «мужских» ВПЧ-ассоциированных форм ЗНО. Насколько недостаточной, на сегодня не представляется возможным оценивать как из-за длительности латентного периода ВПЧ-индуцированных форм рака, так и из-за отсутствия среди мужских контингентов отработанных скрининговых процедур, подобных практикуемым в ряде развитых стран при профилактике РШМ, которые позволяли бы выявлять предраковые нарушения эпителия ротовой полости, анального канала, полового члена. Помимо этого, низкий охват вакцинацией мальчиков – причина неэффективности этой процедуры на уровне популяции в целом, в том числе по отношению к невакцинированным ее членам (см. далее о коллективном иммунитете). К тому же мужчины, поддерживающие гомосексуальные контакты, остаются группой повышенного риска возникновения ВПЧ-ассоциированных карцином: они часто не декларируют и скрывают свою ориентацию, на них в последнюю очередь распространяется коллективный иммунитет.

Профилактика ВПЧ-ассоциированных форм рака у женщин в таких популяциях неизбежно окажется менее эффективной, чем в популяциях с широким охватом как женщин, так и мужчин; сравнительная экономическая эффективность ВПЧ-вакцинаций в популяциях, где не только девочки, но и мальчики охвачены широко и где охват мал, будет оценена в будущем, обоснованно предполагается, что сравнение окажется в пользу первых [29]. Итак, «феминизация» проблемы ВПЧ требует активного преодоления.

Естественная циркуляция ВПЧ среди мужчин имеет ряд особенностей по сравнению с распространением его среди женщин, в частности, иммунный ответ на повторное заражение ВПЧ у мужчин выражен слабее, чем у женщин [30]. Как уже отмечалось, ВПЧ типов высокого риска вызывают у мужчин ЗНО (рак полового члена, карциномы головы и шеи и, возможно, рак предстательной железы и мочевого пузыря), а ВПЧ типов 6 и 11 – и аногенитальные папилломы [18]. Важность вакцинаций не только девочек, но и мальчиков для уменьшения распространения ВПЧ в популяции, а также для предупреждения ВПЧ-ассоциированных ЗНО как у женщин (в первую очередь РШМ), так и у мужчин была отмечена неоднократно [3, 31, 32]. Иммуногенность и эффективность 4-валентной ВПЧ-вакцины на группах мальчиков и молодых мужчин подтвердили несколько групп исследователей [33, 34]. ВОЗ, оценивая целесообразность профилактических ВПЧ-прививок мальчиков и мужчин, рекомендует в каждой конкретной стране принимать

во внимание организационную и экономическую осуществимость данной программы, а также то, не отвлечет ли это средства из программ профилактических прививок девочек (основного целевого контингента) и скрининга РШМ [35].

Коллективный иммунитет против ВПЧ

Требуется прояснения вопрос относительно эффективности вакцинаций на уровне популяции в целом, включающего как перекрестную защиту (от типов вирусов, которые не входят в вакцину) у вакцинированных лиц, так и косвенные последствия вакцинации девочек среди невакцинированных мальчиков, мужчин и взрослых женщин (herd effect – буквально «стадный эффект»). Был проведен метаанализ популяционных последствий ВПЧ-вакцинаций в 9 экономически развитых странах, где вакцинации девочек были введены в 2007 г., максимальный период наблюдения составил 7 лет. Для оценки эффективности вакцинаций учитывали распространенность ВПЧ-инфекции и частоту аногенитальных бородавок [36]. Популяционные эффекты существенно различались в зависимости от того, насколько полным был охват группы девочек, подлежащих вакцинации 4-валентной вакциной. В случаях, когда данный показатель был не менее 50 %, инфицированность ВПЧ типов 16 и 18 непосредственно среди провакцинированных от момента введения вакцины до момента окончательного учета результатов уменьшилась на 68 %, частота аногенитальных бородавок в этой группе снизилась на 61 %. В данной возрастной группе (от 13 до 19 лет) девочек было также зафиксировано достоверное снижение показателя (на 28 %) инфицированности ВПЧ типов 31, 33 и 45, что свидетельствует о перекрестной защите от типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины. Имело место и значимое снижение частоты аногенитальных бородавок у мальчиков в возрасте до 20 лет, а также у женщин в группе от 20 до 39 лет, что указывало на эффект ВПЧ-вакцинации среди невакцинированных. Что касается популяций, в которых охват девочек при вакцинации был <50 %, то здесь был обнаружен достоверный эффект только среди провакцинированных. Перекрестная защита, а также защита от ВПЧ среди непровакцинированных мальчиков и взрослых женщин не наблюдалась.

Результаты этого масштабного исследования носят предварительный характер. Вопросы о том, с какой скоростью снижается во времени эффект вакцинации, а также о том, происходит ли после вакцинации замещение одних онкогенных типов

ВПЧ другими, не включенными в состав вакцины, остаются пока без ответа. Главный вопрос – насколько ВПЧ-вакцинации снизят заболеваемость РШМ и смертность от него – получит ответ лишь по прошествии нескольких десятилетий.

Вакцинация «вдогонку» (catch-up vaccination)

Профилактические ВПЧ-вакцинации в ряде стран, включая Россию, рекомендованы мужчинам и женщинам, начавшим сексуальную жизнь. Некоторые факты, послужившие основанием для данной рекомендации, таковы. E. Couto и соавт., обобщив результаты 13 рандомизированных клинических испытаний вакцин церварикс и гардасил, в которых были провакцинированы девочки в возрасте 16 лет и старше, а продолжительность follow-up составляла до 4 лет, установили достоверное снижение в этих группах частоты умеренных и тяжелых дисплазий шейки матки, вагины и вульвы [37]. В Канаде в когортном исследовании, охватившем около 2 тыс. женщин в возрасте от 17 до 29 лет, которым вводилась вакцина гардасил, вакцинации оказались эффективными в отношении типов ВПЧ, включенных в вакцину, для женщин, возраст которых не превысил 23 лет [38]. Важно отметить, что в последнем случае в обследованной группе вагинальные ВПЧ были обнаружены примерно у 40 % сексуально активных женщин, а более чем у половины из них имела место инфекция ВПЧ одновременно нескольких типов.

Вакцинация инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Лица, зараженные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), образуют группу повышенного риска, так как они чаще других бывают инфицированы онкогенными ВПЧ; установлены синергидные взаимодействия между ВПЧ- и ВИЧ-инфекциями. Предполагается высокая вероятность пользы ВПЧ-вакцинации ВИЧ-инфицированных в плане контроля за обеими этими инфекциями в популяции [39]. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о безопасности и иммуногенности бивалентной и тетравалентной ВПЧ-вакцин при 3-кратном введении их ВИЧ-инфицированным детям, женщинам и мужчинам [28]. ВОЗ рекомендует ВИЧ-инфицированным независимо от того, получают ли они антиретровирусную терапию, профилактические ВПЧ-прививки. Тестирование на ВИЧ не является необходимым условием для ВПЧ-вакцинации [35].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(1):6–12. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12. [Volkareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 1. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses—associated cancers. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(1):6–12. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. [Malignant malformations in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2017. (In Russ.)].
3. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Гуркин Ю.А. и др. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцинации. Обзор. Онкогинекология 2018;28(4):61–71. [Ulrikh E.A., Urmanceeva A.F., Gurkin Yu.A. et al. Primary prevention of cervical cancer. Effectiveness, safety, economic feasibility of vaccination. Oncoginekologiya = Gynecologic Oncology 2018;28(4):61–71. (In Russ.)].
4. Samoilova E.V., Shaikhaev G.O., Petrov S.V. et al. HPV infection in cervical-cancer cases in Russia. *Int J Cancer* 1995;61(3):337–41. DOI: 10.1002/ijc.2910610311.
5. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена *E7* вируса папиллом человека 18 типа у больных раком предстательной железы. Российский биотерапевтический журнал 2019;18(1):37–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41. [Volkareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogene *E7* in patients with prostate cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(1):37–41. (In Russ.)].
6. Golovina D.A., Ermilova V.D., Zavalishina L.E. et al. Loss of cell differentiation in HPV-associated bladder cancer. *Bull Exp Biol Med* 2016;161(1):96–8. DOI: 10.1007/s10517-016-3354-x.
7. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D. et al. Expressed prostatic secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLoS One* 2013;8(6):66630. DOI: 10.1371/journal.pone.0066630.
8. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии 2017;4(2):8–25. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prevention of malignant malformations. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2017;4(2):8–25. (In Russ.)].
9. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология 2018;27(3):64–78. [Aksel E.M., Vinogradova N.N. Malignant malformations statistics of female reproductive organs. *Oncoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2018;27(3):64–78. (In Russ.)].
10. Rintala M.A., Grénman S.E., Järvenkylä M.E. et al. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1728–33. DOI: 10.1086/498114.
11. Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M. et al. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr* 2012;160(5):837–43. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
12. Merckx M., Liesbeth W.V., Arbyn M. et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(3):277–85. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283592c46.
13. Trotter H., Mayrand M.H., Coutlee F. et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* 2016;2:145–52. DOI: 10.1016/j.pvr.2016.07.001.
14. Sarkola M.E., Grenman S.E., Rintala M.A. et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(11):1181–8. DOI: 10.1080/00016340802468308.
15. Tuominen H., Rautava S., Collado M.C. et al. HPV infection and bacterial microbiota in breast milk and infant oral mucosa. *PLoS One* 2018;13(11):0207016. DOI: 10.1371/journal.pone.0207016.
16. Koskimaa H.M., Paaso A., Welters M.J.P. et al. The presence of human papillomavirus (HPV) in placenta and/or cord blood might result in Th2 polarization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(8):1491–503. DOI: 10.1007/s10096-017-2958-z.
17. Tuominen H., Rautava S., Syrjänen S. et al. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Sci Rep* 2018;8(1):9787. DOI: 10.1038/s41598-018-27980-3.
18. Lee B., Lee S.W., Kim D.I., Kim J.H. HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):7050. DOI: 10.1038/s41598-017-07506-z.
19. Wilson R., Laimins L.A. Differentiation of HPV-containing cells using organotypic “raft” culture or methylcellulose. *Methods Mol Med* 2005;119:157–69. DOI: 10.1385/1-59259-982-6:157.
20. Regan J.L., Laimins L.A. Viral transformation of epithelial cells. *Methods Mol Biol* 2013;945:449–65. DOI: 10.1007/978-1-62703-125-7_26.
21. Dadar M., Chakraborty S., Dhama K. et al. Advances in designing and developing vaccines, drugs and therapeutic approaches to counter human papilloma virus. *Front Immunol* 2018;2478(9):32. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02478.
22. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. 100 Part B: Biological agents. Lyon, 2011.
23. Dillner J., Arbyn M., Unger E., Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2011;163(1):17–25. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04268.x
24. Pagliusi S.R., Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23(5):569–78. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.046.
25. Lowy D.R., Frazer I.H. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):111–6. DOI: 10.1093/oxford-journals.jncimonographs.a003472.
26. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E. et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044.
27. Garland S.M., Pitisuttithum P., Ngan H.Y.S. et al. Efficacy,

- immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian countries. *J Inf Dis* 2018;218(1):95–108. DOI: 10.1093/infdis/jiy133.
28. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, may 2017. WHO, weekly epidemiological record 2017;92(19):241–68.
29. Daley E.M., Vámos C.A., Thompson E.L. et al. The feminization of HPV: how science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res* 2017;3:142–48. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.04.004.
30. Волгарева Г.М. Естественная циркуляция вирусов папилломы человека у мужчин: что о ней известно? Российский биотерапевтический журнал 2018;17(1):28–33. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-28-33. [Volgareva G.M. Natural history of papillomaviruses in men – what is known? *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2018;17(1):28–33. (In Russ.)].
31. Zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Moscow)* 2008;73(5):498–503. DOI: 10.1134/S0006297908050027.
32. Zur Hausen H., Mammas I.N., Spandidos D.A. HPV vaccination in boys: determining the clinical relevance of this strategy. *Exp Ther Med* 2017;14(4):3327–8. DOI: 10.3892/etm.2017.5005.
33. Giuliano A.R., Palefsky J.M., Goldstone S. et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401–11. DOI: 10.1056/NEJMoa0909537.
34. Pinto L.A., Kemp T.J., Torres B.N. et al. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine Trial. *J Infect Dis* 2016;214(8):1276–83. DOI: 10.1093/infdis/jiw359.
35. WHO position paper on vaccines against human papillomavirus (HPV). Summary of key points. WHO, Geneva, 2017.
36. Drolet M., Benard E., Boily M.C. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;5(5):565–80. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
37. Couto E., Saeterdal I., Juvet L.K., Klemp M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14:867. DOI: 10.1186/1471-2458-14-867.
38. Goggin P., Sauvageau C., Gilca V. et al. Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(1):118–23. DOI: 10.1080/21645515.2017.1385688.
39. Looker K.J., Rönn M.M., Brock P.M. et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and human papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Society* 2018;21(6):25110. DOI: 10.1002/jia2.25110.

ORCID автора / ORCID of author

Г.М. Волгарева / G.M. Volgareva: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.04.2019. Принята к публикации: 03.03.2020.

Article submitted: 03.04.2019. Accepted for publication: 03.03.2020.