

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102



Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки

М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко, Н.В. Габбасова*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10***Контакты:** Мария Юрьевна Лещева pantera7695@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре женской онкопатологии в России. Доля РШМ составляет 5,2 % среди всех онкологических заболеваний. В России в 2018 г. от РШМ умерли 6392 женщины. И смертность от этого заболевания ежегодно растет. За последние годы отмечается увеличение показателя смертности среди женщин в возрасте от 35 до 59 лет, т. е. в возрасте наибольшей социальной активности. Проблема этиологии, патогенеза и диагностики РШМ остается актуальной, несмотря на активное развитие медицинской науки. Основной причиной развития РШМ принято считать вирус папилломы человека онкогенных генотипов, однако даже активное внедрение вакцинации не приводит к снижению темпов прироста заболеваемости и смертности от РШМ. При этом известно, что факторами риска возникновения заболевания являются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от барьерных методов контрацепции, курение, иммуносупрессия. В настоящее время до конца не изучен вопрос влияния инфекций, передаваемых половым путем, на возникновение РШМ. Мы задались вопросом, какие же этиологические факторы наиболее изучены и достоверно влияют на возникновение заболевания, какие меры профилактики могут в этом помочь. Мы предполагаем, что только комплексный подход (изменение образа жизни, вакцинация, профилактические медицинские осмотры) может помочь победить РШМ. В статье рассматриваются ключевые причины возникновения заболевания, история изучения этиологии РШМ, состояние проблемы в настоящее время.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вакцинация, репродуктивная система

Для цитирования: Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):97–102. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.

Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer

M. Yu. Leshcheva, E. F. Astapenko, N. V. Gabbasova*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St.,
Voronezh 394036, Russia***Contacts:** Mariya Yurievna Leshcheva pantera7695@mail.ru

Cervical cancer (CC) occupies the fifth place in the structure of female oncopathology in Russia. The share of CC is 5.2 % among all oncological diseases. In Russia, 6,392 women died of CC in 2018. And the mortality rate from this disease is growing every year. In recent years, there has been an increase in the mortality rate among women aged 35 to 59 years at the age of the greatest social activity. The problem of etiology, pathogenesis and diagnosis of the disease remains relevant, despite the active development of medical science. The main cause of CC is considered to be the human papillomavirus of oncogenic genotypes. At the same time, even the active introduction of vaccination does not lead to a decrease in the rate of increase in morbidity and mortality from CC. At the same time, it is known that risk factors for the occurrence of the disease are early onset of sexual activity, frequent change of sexual partners, rejection of barrier methods of contraception, smoking, immunosuppression. Currently, the issue of the influence of sexually transmitted infections on the occurrence of CC has not been fully studied. We wondered what etiological factors have been most studied and reliably influence the occurrence of the disease, what preventive measures can help in this. We assume that only an integrated approach (lifestyle changes, vaccination, preventive medical examinations) can help defeat CC. The article discusses the key causes of the disease, the history of the study of the etiology of CC, the current state of the problem.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, vaccination, reproductive system

For citation: Leshcheva M.Yu., Astapenko E.F., Gabbasova N.V. Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):97–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.

В настоящее время онкологические заболевания занимают 2-е место среди причин смертности, в том числе среди людей трудоспособного возраста, нанося огромный социально-экономический ущерб. Лидирующие позиции в онкопатологии занимают заболевания женской репродуктивной системы. Первое место уже многие годы занимает рак молочной железы, а рак шейки матки (РШМ) входит в десятку наиболее распространенных онкологических патологий.

Цель настоящей работы — проведение анализа опубликованных научных работ, посвященных этиологии РШМ, главным образом, роли вирусных инфекций в развитии онкопатологии, а также перспективам иммунопрофилактики.

Проведен поиск и анализ опубликованных англо- и русскоязычных статей в базах данных MedLine, PubMed и eLibrary, посвященных этиологическим аспектам РШМ и методам профилактики.

Первые упоминания о РШМ относятся еще к Древней Греции. В дальнейшем активное изучение данной патологии относится к более позднему периоду, а именно к XIX веку. Ученые выдвинули гипотезу о том, что существует некий этиологический фактор микробной природы, вызывающий РШМ у женщин, живущих половой жизнью, в отличие от девственниц и монахинь. В конце XIX века Пейн (1891) сообщил о заразном росте обычных бородавок, подтвержденном экспериментами итальянского ученого Чуффо (1907); в течение 1920-х годов была подтверждена инфекционная природа остроконечных кондилом. Электронно-микроскопическая демонстрация вирусных частиц была проведена в 1949 г. (Strauss et al., 1949) [1].

Narald zur Hausen в своих трудах постулировал тот факт, что развитие РШМ непосредственно связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Он предположил, что опухолевые клетки, содержащие онкогенный вирус, должны в своем геноме иметь вирусную ДНК. Попытки гибридизации *in situ* молекул ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) не принесли результатов, в тканевых образцах тканей пациенток с РШМ ВПГ не был обнаружен. Тогда ученый высказал предположение о том, что РШМ связан не с вирусом герпеса, а с вирусом папилломы. В 1974 г. были опубликованы первые данные об эксперименте по гибридизации культуры клеток опухолевой ткани шейки матки с ВПЧ, однако вирус не был обнаружен. Тогда этот факт был объяснен тем, что, вероятно, вирус имеет несколько типов. В 1977 г. ученому удалось обнаружить в клеточ-

ном биоптате РШМ ДНК ВПЧ 6-го типа, а в 1983 г. — ВПЧ 16-го типа. Позже он выделил ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 у пациенток, больных РШМ [2, 3]. Примерно за 45 лет изучения ВПЧ была установлена связь возникновения предраковых изменений РШМ с наличием ВПЧ, преимущественно 16-го и 18-го типов, остальные типы встречались реже. В 1996 г. Всемирной организацией здравоохранения был выпущен бюллетень, где был постулирован факт связи ВПЧ с развитием РШМ [4]. В 2008 г. Harald zur Hausen был удостоен Нобелевской премии за свою новаторскую работу по ВПЧ.

Однако остаются вопросы для дискуссии: время инфицирования женщины — до полового дебюта или после, существуют ли иные этиологические факторы РШМ. В 1973 г. N.A. Mogaji был описан случай РШМ у женщины 58 лет, являвшейся девственницей [5]. В 2015 г. была опубликована статья о случае наблюдения за пациенткой 36 лет, не имевшей сексуальных контактов в своей жизни: тест на ВПЧ у нее был отрицательным, однако была выявлена агрессивная аденокарцинома, повлекшая за собой гибель женщины спустя 2 мес паллиативной химиотерапии [6], что позволяет предположить наличие иных этиологических факторов в развитии неопластического процесса шейки матки.

Многочисленными исследованиями доказано широкое распространение ВПЧ-инфекции среди населения в целом, но установлено, что вирус не обнаруживается у каждой пациентки с РШМ, а также инфицирование ВПЧ не всегда приводит к формированию рака. Так, исследование в Египте свидетельствует о распространенности ВПЧ в предраковых и злокачественных поражениях шейки матки у женщин в 39,5 и 33,3 % случаев соответственно. Авторы делают вывод, что ВПЧ не является основной причиной предраковых и злокачественных поражений шейки матки женщин в регионах Египта, что ставит под сомнение целесообразность вакцинации женщин в этом регионе [7].

Существует большое количество исследований, в которых утверждается, что ВПЧ является ведущим этиологическим фактором развития РШМ, но мало кто утверждает, что его одного достаточно, чтобы индуцировать развитие онкологического процесса. Так, в публикации 2016 г. имеются данные о том, что среди пациенток, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, увеличивается риск развития РШМ [8]. Опубликованные в 2011 г. данные метаанализа свидетельствуют о непосредственной связи бактериального вагиноза,

патологии шейки матки и прогрессирования ВПЧ-инфекции [9].

За последние 2 десятилетия были собраны данные о роли вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в развитии РШМ. Данные представлены в метаанализе 2017 г. Распространенность ВЭБ была выше у пациенток с РШМ (43,63 %), чем у здоровых женщин (19,0 %) или же пациенток с дисплазией легкой степени (CIN1) (27,34 %), дисплазией средней/тяжелой степеней (CIN2/CIN3) (34,67 %). Аналогичная картина имела место при коинфекции ВЭБ и ВПЧ. РШМ наблюдался в 4 раза чаще среди женщин с ВЭБ-инфекцией (отношение шансов 4,01; 95 % доверительный интервал 1,87–8,58; $p < 0,001$) [10].

С конца 1960-х годов вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) считался основной причиной инвазивной карциномы шейки матки, но идентификация ДНК ВПЧ при РШМ способствовала пересмотру этой парадигмы в начале 1980-х годов. Так, исследование 1981 г. выявило высокую частоту встречаемости инфекции ВПГ-2 у женщин с РШМ. Результаты исследования показывали, что как многие пациентки с раком, так и пациентки контрольных групп были инфицированы ВПГ-1. Анализ подтвердил эти результаты и показал, что в сыворотке крови 85 % женщин с РШМ и 100 % женщин контрольной группы содержатся антитела, специфичные для ВПГ-1 [11]. В масштабном когортном исследовании 2002 г. отмечается отсутствие достоверной связи между инфицированием женщины ВПГ-2 и избыточным риском последующего развития РШМ [12]. Дискуссии по поводу роли ВПГ в онкогенезе продолжаются. При этом стоит учитывать, что ВПГ является системным вирусом, проявляющим тропность ко многим органам и тканям. Это затрудняет возможность элиминации ВПЧ на фоне коинфекции с ВПГ.

С начала 1960-х годов изучался и цитомегаловирус (ЦМВ) как вероятный триггер РШМ. Несмотря на несколько десятилетий исследований и описание ДНК ЦМВ в биоптатах шейки матки, существовало сомнение о роли ЦМВ в развитии патологии шейки матки. В систематическом обзоре 2013 г. были проанализированы опубликованные исследования за период с 1980 по 2011 г. Анализ показал, что во всем мире частота выявления ЦМВ составляла 18,9 % во всех образцах шейки матки и 36,5 % у женщин с обнаруженным ВПЧ. ЦМВ-инфекция присутствовала при всех типах поражений: в 17,4 % случаев при цервиците, в 28,0 % — при низкой степени дисплазии (LSIL), в 19,7 % — при тяжелой степени дисплазии (HSIL) и в 44,4 % случаев при преинвазивном раке (CIS). Общая частота ЦМВ-инфекции варьировала от 1,58 до 61,0 % с увеличением заболеваемости в менее развитых странах. Сочетание ЦМВ и ВПЧ значительно увеличивало риск развития РШМ и дисплазии шейки матки (CIN) [13].

Интерес представляют исследования о распространенности ВПЧ в парах. Так, в работе А.Т. Abalos и соавт. (2012) ВПЧ был выявлен среди мужчин в 75,9 % случаев, а среди женщин — в 86,2 %, при этом 11 мужчин и 10 женщин были инфицированы несколькими типами ВПЧ. По крайней мере частичное специфическое соответствие было обнаружено у 66 % пар. Сорок пять пар имели абсолютное соответствие. В 11 (37,9 %) парах наблюдалось полное несоответствие [14].

В исследовании о распространенности конкордантности ВПЧ в гетеросексуальных парах у 31 из 88 обследованных пар соответствие не было выявлено, в 8 парах ВПЧ был обнаружен у мужчины, но отсутствовал у женщины, а в 17 парах наоборот [15].

Главным отличием ВПЧ-инфекции является эпителиотропность вируса: выработка антител наблюдается не у всех инфицированных, вирус невозможно обнаружить в крови. При папилломавирусной инфекции вырабатывается низкий уровень антител, которые не способны создать надежный и длительный иммунитет. Адаптивные иммунные ответы на инфекции ВПЧ включают гуморальные (В-клетки) ответы, специфичные для вирусных структурных (L-белков) или неструктурных (Е-белковых) антигенов. Основной структурный белок L1 HPV собирается в частицы или капсиды, неотличимые от нативных вирионов. Несмотря на то, что папилломавирусные капсиды являются довольно иммуногенными при инъекции животным, естественный ответ на L1 крайне слаб, что, вероятно, связано с экспрессией белка в плоском эпителии. ВПЧ является единственным вирусом, не проникающим в кровеносное русло, вследствие этого не происходит воспалительной реакции на инфекционный процесс. При заболевании человеком ВПЧ одним штаммом в дальнейшем снижается риск заражения этим же штаммом вируса, но при этом не формируется защита от другого [16].

Существует значительная вариативность времени ответа иммунной системы в отношении инфекции ВПЧ. Тем не менее сывороточные IgG-антитела, которые имеют нейтрализующий потенциал, развиваются в ответ на инфекцию более чем у 50 % женщин [17]. Антитела формируются крайне медленно (от 6 до 12 мес), а пиковые титры крайне малы, однако антитела могут сохраняться в течение десятилетий, если поражения, связанные с ВПЧ, переходят в хроническую форму. Секреторные IgA-антитела также могут быть обнаружены в цервикальных выделениях у ВПЧ-положительных женщин.

С момента открытия ВПЧ велась активная работа по созданию вакцины от этой инфекции. В июне 2006 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США лицензировало первую вакцину для профилактики РШМ и других заболеваний у женщин. Эта четырехвалентная вакцина защищает от ВПЧ-6, ВПЧ-11,

ВПЧ-16 и ВПЧ-18, которые отвечают за 70 % случаев РШМ и 90 % случаев генитальных бородавок [18].

Принимая во внимание, что средний возраст выявления РШМ в США составляет 48 лет, можно предположить, что статистически достоверные результаты появятся лишь через 20–30 лет. И сделать это объективно можно, лишь сравнив частоту заболеваемости РШМ и смертности среди привитых и непривитых спустя 20–30 лет после начала вакцинации.

Существуют 2 профилактические вакцины против ВПЧ (Cervarix и Gardasil). Их основой является капсидный белок L1. Открытая рамка считывания HPV L1 преобразует белок 55 кДа, который эффективно сам собирается в вирусные капсулы и пустые капсиды при экспрессии в эукариотических клетках [19]. При производстве вакцины против папилломавируса VLP ген *L1* клонируют и амплифицируют с использованием праймеров, специфичных для этого гена [19]. Папиллома-вирусы не могут выращиваться в больших количествах в культуре *in vitro*, но имеют способность генерировать частицы вируса ВПЧ путем синтеза и самосборки *in vitro* основного белка капсида вируса L1, что позволяет создавать потенциально эффективную вакцину. Современные вакцины обладают доказанной иммуногенностью и хорошим профилем безопасности [20]. Опубликованные данные основных испытаний и предварительных отчетов свидетельствуют о возможности вакцин защищать от прогрессирования ВПЧ-инфекции. На сегодняшний день подтверждено клинически, что эффективность квадριвалентной вакцины сохраняется по меньшей мере 10 лет [4].

В России зарегистрированы обе вакцины от ВПЧ. Cervarix представляет собой двухвалентную вакцину, произведенную GlaxoSmithKline, которая включает 2 типа ВПЧ (ВПЧ-16, ВПЧ-18), ответственных за 70 % случаев РШМ. Gardasil, изготовленный фирмой Merck, представляет собой четырехвалентную вакцину, которая дополнительно включает ВПЧ-6 и ВПЧ-11, вызывающие развитие генитальных бородавок [21, 22].

Первые результаты по вакцинации от ВПЧ были получены и оценены в Германии, США, Австралии и ряде других европейских стран. По итогам вакцинации, проведенной в Австралии в 2007–2009 гг., наблюдалось снижение частоты возникновения предраковых состояний шейки матки среди женщин в возрасте до 18 лет. При введении четырехвалентной вакцины заболеваемость от РШМ за период 2007–2011 гг. снизилась в среднем на 75 % [23]. Также оценивались показатели заболеваемости аногенитальными кондиломами для периода после вакцинации по сравнению с периодом до вакцинации. Было установлено достоверное снижение заболеваемости среди 14–24-летних девушек и юношей, что соответствует заявленному действию квадριвалентной вакцины. Максимальное снижение заболеваемости до 60 % наблюдалось

у 16–20-летних девушек и несколько менее выраженное – до 50 % – у 16- и 18-летних юношей. Снижение заболеваемости произошло у обоих полов на ранних этапах после вакцинации и привело к снижению уровня заболеваемости в 2009–2010 гг. [23].

На протяжении последних 12 лет, когда проводилась вакцинация девушек от ВПЧ, ученые отметили снижение примерно на 48 % доли предраковых поражений шейки матки. По последним данным, можно сказать, что Австралия является первой страной в мире, которой удалось практически предотвращать РШМ [24].

Имеются данные о результатах исследования в Японии 2425 пациенток, прошедших скрининг РШМ в период с января 2014 г. по октябрь 2016 г., в котором сравнивалась распространенность цитологических изменений шейки матки среди женщин в возрасте 20–24 лет, прошедших и не прошедших вакцинацию от ВПЧ. Частота атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (ASC-US) составляла 0,422 % (1/413) среди вакцинированных женщин и 2,04 % (41/2012) среди женщин без вакцинации [25].

В нашей стране в настоящее время существует более 50 программ вакцинации от РШМ. Наиболее масштабные проводятся в Москве, Санкт-Петербурге, Смоленске, Свердловске, однако вакцинация от РШМ не включена в Национальный календарь обязательных прививок населению [26–29]. В настоящее время имеются данные о разработке девятивалентной вакцины, которая проходит клинические испытания. Она будет защищать от РШМ, рака вульвы, влагалища [30, 31].

Американское онкологическое общество (ACS) в начале 2020 г. представило рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации по вакцинации против ВПЧ. ACS рекомендует плановую вакцинацию против ВПЧ в возрасте от 9 до 12 лет для достижения более высоких показателей своевременной вакцинации, что приведет к увеличению числа предотвращенных случаев рака. Рекомендуется проведение вакцинации против ВПЧ девочкам в возрасте 9 или 10 лет. Повторная вакцинация против ВПЧ рекомендуется всем лицам в возрасте до 26 лет, которые не вакцинированы должным образом. По данным ACS, достичь наилучших показателей по снижению заболеваемости РШМ можно с помощью начала вакцинации против ВПЧ в возрасте 9 лет, а не 11–12 лет, как считалось ранее. Рискнем предположить, что одной из причин для начала более ранней вакцинации служит существенное снижение возраста начала половой жизни, при этом отмечается увеличение количества половых партнеров [32]. Последующая вакцинация против ВПЧ не рекомендуется взрослым старше 26 лет, поскольку было отмечено, что в возрасте от 27 до 45 лет вакцина обладает низкой эффективностью [33].

Замечательный советский ученый Лев Александрович Зильбер опубликовал большое количество работ,

посвященных главной теории своей жизни — вирусной теории возникновения рака. Основная идея теории Зильбера такова: вирусы являются не только возбудителями инфекционных заболеваний, но и индукторами онкологического процесса. Согласно результатам современных эпидемиологических исследований, онкологическая заболеваемость ассоциирована не только с инфекцией, но и с табакокурением, алкоголизмом, гиподинамией и ожирением [34]. Такие поведенческие факторы — курение, наличие в анамнезе перенесенных инфекций половых путей, большое количество абортов, раннее начало половой жизни, воспалительные заболевания органов малого таза, как верхних отделов, так и нижних, беспорядочная половая жизнь с частой сменой половых партнеров, сексуальное поведение партнера — играют важную роль в возникновении и самой ВПЧ-инфекции [35].

В настоящее время РШМ занимает 4-е место в мире среди наиболее распространенных онкологических

заболеваний среди женщин [36]. Еще в 2012 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, РШМ занимал 7-е место. РШМ занимает 5-е место в структуре женской онкопатологии в России. Доля РШМ составляет 5,2 % среди всех онкологических заболеваний. В России в 2018 г. от РШМ умерли 6392 женщины [37], и смертность от этого заболевания ежегодно растет. Возникает вопрос, отчего, если в мире постулируется тезис о вакцинации как о единственном способе полной победы над РШМ, по факту мы наблюдаем рост заболеваемости РШМ в мире.

Таким образом, полученные данные клинических исследований и опыт во всем мире показывают, что вакцинация от ВПЧ является лишь одним из способов защиты от РШМ. Вакцинация против отдельных инфекций не является гарантией профилактики онкопатологии, поскольку инфекционных триггеров значительно больше, чем вакцин. Вакцинация может быть использована лишь в комплексе профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harald zur Hausen. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 2009;384(2):260–5. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Harald zur Hausen. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res* 2009;130(3):209.
- Harald zur Hausen. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184(1):9–13. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90816-t.
- Всемирная организация здравоохранения. Рак шейки матки. Доступно по: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). [World Health Organization. Cervical cancer. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). (In Russ.)].
- Mogaji N.A. A case of carcinoma of cervix in a virgin. *Int J Gynecol Obstet* 1973;11:122–5.
- Gonzalez-Ballano I., Aragón-Sanz M.A., Guardia-Dodorico L., Pérez-Ezquerro B.R. Cervix adenocarcinoma in a virgin patient with negative human papillomavirus. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83(4):240–6.
- Thabet M., Hemida R., Hasan M. et al. Human papillomavirus (HPV) is not the main cause of preinvasive and invasive cervical cancer among patients in Delta Region, Egypt. *J Exp Ther Oncol* 2014;10(4):247–53.
- Kero K., Rautava J., Syrjänen K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(11):2215–9. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
- Gillet E., Meys J.F., Verstraeten H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:10. DOI: 10.1186/1471-2334-11-10.
- De Lima M.A.P., Neto P.J.N., Lima L.P.M. et al. Association between Epstein-Barr virus (EBV) and cervical carcinoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.005.
- World Cancer Report 2014. Ed. by B.W. Stewart and C.P. Wild. International Agency for Research on Cancer, 2014. 630 p.
- Broccolo F., Cassina G., Chiari S. et al. Frequency and clinical significance of human beta-herpesviruses in cervical samples from Italian women. *J Med Virol* 2008;80:147–53. DOI:10.1002/jmv.21054.
- Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions. *Acta Med Port* 2013;26(2):154–60.
- Wissing M.D. Human papillomavirus viral load and transmission in young, recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis* 2019;30:220(7):1152–61. DOI: 10.1093/infdis/jiz238.
- Abalos A.T., Harris R.B., Nyitray A.G. et al. Human papillomavirus type distribution among heterosexual couples. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(1):10–5.
- Human papillomavirus vaccines. WHO Position Paper 2017;19:241–68.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сухих Г.Т. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии* 2017;2(16):107–17. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Sukhikh G.T. et al. Vaccination against HPV-related diseases: stance of evidence-based medicine. Literature review. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Problems in Current Pediatrics* 2017;2(16):107–17. (In Russ.)].
- Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. *Медицинский совет* 2016;(12):120–5. [Prilepskaya V.N., Zardiashevili M.D., Khlebikova Yu.S., Nekrasova M.E. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2016;(12):120–5. (In Russ.)].
- Bergot A.-S. New approaches to immunotherapy for HPV associated cancers. *Cancers* 2011;3(3):3461–95. DOI: 10.3390/Cancers3033461.
- Zhou J., Sun X.Y., Stenzel D.J., Frazer I.H. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251–7. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90772-4.
- Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и вак-*

- цинопрофилактика 2019;19(6):98–108. [Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G. et al. HPV vaccination: theoretical aspects and practical results of cervical cancer prevention. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination 2019;19(6):98–108. (In Russ.)].
22. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины. Медицинский совет 2016;(19):103–08. [Dyakov I.A. Cost effectiveness of a quadrivalent vaccine Meditsinskiy sovet = Medical Council 2016;(19):103–08. (In Russ.)].
 23. Kjaer S.K., Nygård M., Dillner J. et al. 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. Clin Infect Dis 2017;10:1093. DOI: 10.1093/cid/cix797.
 24. Crowe E., Pandeya N., Brotherton J.M. et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. BMJ 2014;348:1458. DOI: 10.1136/bmj.g1458.
 25. Tanaka H., Shirasawa H., Shimizu D. et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. J Obstet Gynaecol Res 2017;43(10):1597–601. DOI: 10.1111/jog.13419.
 26. Минкина Г.Н. Достижения и перспективы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2020;19(2):110–8. [Minkina G.N. Achievements and prospects of vaccination against human papillomavirus and associated diseases. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination 2020;19(2):110–8. (In Russ.)].
 27. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А. и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. Педиатрическая фармакология 2018;15(1):80–5. [Namazova-Baranova L.S., Chemakina D.S., Vishneva E.A. et al. Overview of vaccination against human papillomavirus infection worldwide. Peditricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2018;15(1):80–5. (In Russ.)].
 28. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P.L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochr Database Sys Rev 2018;5:CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
 29. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Руководство Минздрава РФ, 2017 г. [Vaccination against HPV-induced disease. Guideline of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.)].
 30. Прилепская В.Н., Аполихина И.А., Назарова Н.М., Малышкина Д.А. Скрининг рака шейки матки. Акушерство и гинекология 2020;S9:4–6. [Prilepskaya V.N., Apolikhina I.A., Nazarova N.M., Malysheva D.A. Cervical cancer screening. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2020;S9:4–6. (In Russ.)].
 31. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Кешчан Л.В. Вакцинация против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: современные представления. Доктор.ру 2016;7(124):21–6. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Keshchyan L.V. Vaccination against human papillomavirus and cervical cancer: current concepts. Doktor.ru = Doctor.ru 2016;7(124):21–6. (In Russ.)].
 32. Saslow D., Andrews K., Manassaram Baptiste D. et al. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. Cancer J Clinicians 2020;70(4):274–80. DOI: 10.3322/caac.21616.
 33. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W. et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
 34. Каприн А.Д., Чиссов В.И., Александрова Л.М., Старинский В.В. Ассоциация поведенческих факторов риска с развитием злокачественных новообразований. Профилактическая медицина 2021;24(2):109–17. [Kaprin A.D., Chissov V.I., Aleksandrova L.M., Starinskiy V.V. Behavioral risk factors for cancer. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2021;24(2):109–17. (In Russ.)].
 35. Hammer A., Rositch A., Qeadan F. et al. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2016;138(12):2795–803. DOI: 10.1002/ijc.29959.
 36. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2017 global survey. Geneva: World Health Organization, 2018.
 37. Клинические рекомендации Министрства здравоохранения Российской Федерации. Рак шейки матки. 2020 г. [Clinical guideline of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cervical cancer. 2020. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко: концепция и дизайн исследования, сбор материала и написание статьи; Н.В. Габбасова: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи.

Authors' contributions

M.Yu. Leshcheva, E.F. Astapenko: research concept and design, data collecting and article writing; N.V. Gabbasova: research concept and design, data collecting and article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Лещева / M.Yu. Leshcheva: <https://orcid.org/0000-0002-9696-3893>
Е.Ф. Астапенко / E.F. Astapenko: <https://orcid.org/0000-0002-6120-183X>
Н.В. Габбасова / N.V. Gabbasova: <https://orcid.org/0000-0001-5042-3739>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2022. **Принята к публикации:** 18.03.2022.

Article submitted: 19.01.2022. **Accepted for publication:** 18.03.2022.