

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мкртчян Л.С., Бойко Б.В., Петров В.А.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Аннотация

В настоящее время принято считать, что ВПЧ-инфекция является важным этиологическим фактором возникновения существенной части злокачественных новообразований: орофарингеального рака, рака толстой, прямой кишки, анального канала, мочевого пузыря и др. При этом доказано, что интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном является критическим событием, обеспечивающим злокачественную трансформацию клеток, поэтому выявление интеграции имеет значение для прогноза течения предраковых заболеваний, по крайней мере, шейки матки, и оценки риска возникновения рака шейки матки. Папилломавирусная инфекция – инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека, является второй после *Helicobacter pillory* причиной по частоте развития рака инфекционной природы. Источником возбудителя при папилломавирусной инфекции является больной человек (острой и хронической формой инфекции) или носитель вируса (бессимптомная инфекция). Клиническая значимость и мировая распространённость ВПЧ-инфекции, ее роль в возникновении и развитии онкологической патологии орофарингеальной зоны и половых органов, требуют дальнейшего изучения ее эпидемиологических характеристик и мер профилактики.

Ключевые слова:

ВПЧ-инфекция, вирус папилломы человека, эпидемиология ВПЧ, профилактика ВПЧ-инфекции.

ONCOLOGICAL EPIDEMIOLOGY OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS. (LITERATURE REVIEW)

Mkrtychyan L.S., Boyko B.V., Petrov V.A.

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Currently, it is generally accepted that HPV infection is an important etiological factor in the occurrence of a significant part of malignant neoplasms: oropharyngeal cancer, colon cancer, rectal cancer, anal canal, bladder, etc. At the same time, it has been proven that the integration of HPV DNA into the cellular genome is a critical event that ensures the malignant transformation of cells, therefore, the identification of integration is important for predicting the course of precancerous diseases, at least of the cervix, and assessing the risk of cervical cancer. Papillomavirus infection, an infection caused by the human papillomavirus, is the second cause after *Helicobacter pillory* in terms of the incidence of cancer of an infectious nature. The source of the pathogen in papillomavirus infection is a sick person (acute and chronic form of infection) or a carrier of the virus (asymptomatic infection). The clinical significance and worldwide prevalence of HPV infection, its role in the occurrence and development of oncological pathology of the oropharyngeal zone and genitals, require further study of its epidemiological characteristics and preventive measures.

Keywords:

HPV infection, human papillomavirus, HPV epidemiology, prevention of HPV infection.

Введение

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) высоко-кактерогенного риска вызывает почти 5% случаев рака у людей во всем мире. По последним мировым данным ежегодно регистрируется более 700 000 случаев рака, связанного с вирусами папилломы человека, и 400 000 смертей.

Изучение ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (ЗНО) имеет длительную историю, которая началась более 40 лет тому

назад с открытием онкогенного вируса ВПЧ 16 типа немецким ученым Гарольдом цур Хаузеном в 1983 г. Годом позже он клонировал ДНК ВПЧ 16 и ВПЧ 18 из биологического материала больных РШМ, а в 2008 г. ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие вирусной природы рака шейки матки в составе авторского коллектива, проводившего вирусологические исследования, включая вирус иммунодефицита человека. В настоящее время

принято считать, что ВПЧ-инфекция является важным этиологическим фактором возникновения не только РШМ, но и существенной части ЗНО других локализаций: орофарингеального рака (ОФР), рака толстой, прямой кишки, анального канала, мочевого пузыря и др. При этом доказано, что интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном является критическим событием, обеспечивающим злокачественную трансформацию клеток, поэтому выявление интеграции имеет значение для прогноза течения предраковых заболеваний, по крайней мере, шейки матки, и оценки риска возникновения РШМ.

Общемировая статистика вируса папилломы человека

Папилломавирусная инфекция – инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека, является второй после *Helicobacter pillory* причиной по частоте развития рака инфекционной природы [1, 2]. ВПЧ относится к семейству папилломавирусов.

На сегодняшний день известно около 200 идентифицированных генотипов ВПЧ, среди которых порядка 40 колонизируются в половых путях. В зависимости от канцерогенных возможностей ВПЧ подразделяются на две группы. Так, при инфицировании генотипами из группы низкого канцерогенного риска (например, 6 и 11 типа) зачастую отмечается бессимптомное течение болезни, а в некоторых случаях лишь появление доброкачественных бородавок, известных как папилломы. Эти бородавки могут появляться на коже и слизистых оболочках ано-генитальной области, могут появляться и на других частях тела, например, на руках и стопах. ВПЧ низкого риска редко приводит к появлению рака [3–8].

В свою очередь ВПЧ высокого канцерогенного риска является доказанным этиологическим фактором развития ряда патологий: цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и карциномы шейки матки, влагалища, вульвы, анального отверстия, полового члена и рака орофарингеальной области [9]. К группе (ВКР) относят генотипы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 [10]. Из них на долю 16, 18, 31 и 45 генотипов приходится подавляющее большинство (свыше 76%) ВПЧ-ассоциированного рака [11].

Более 80% сексуально активных людей заболевает ВПЧ в процессе жизни [12, 13].

Стоит отметить, что в мировой статистике общая распространенность ВПЧ-инфекции варьирует в диапазоне 11–12% с наиболее высоким

уровнем распространенности в странах Африки 24% (95% ДИ: 23,1–25,0%), Восточной Европы 21% (95% ДИ: 14,1–14,4%), Латинской Америки и Карибского бассейна 16% (95% ДИ: 15,8–16,4%), а также в Юго-Восточной Азии 14% (95% ДИ: 13,0–15,0%) [14]. В Европе и Северной Америке уровень распространенности ВПЧ очень высок в возрастной группе до 25 лет, но имеет тенденцию к существенному снижению у женщин старше 45 лет. В азиатских и африканских популяциях такого четкого снижения с возрастом не наблюдается, хотя в некоторых популяциях Латинской Америки и Карибского бассейна отмечается снижение показателей с последующим повышением у женщин среднего возраста [15].

Рассматривая распределение ПВИ в организме женщин и мужчин, стоит отметить, что ВПЧ обнаружены в половых органах у 26,8% женщин, в зоне ануса – у 14% женщин, в то время как среди мужского населения распространенность ПВИ составляет 45,2% в половых органах и 16% – в зоне ануса [16, 17]. По данным ВОЗ, частота выявления ВПЧ в образцах цервикальных соскобов у женщин с неизмененными характеристиками по результатам цитологического обследования в мире составляет 11,7%, варьируя в очень широких пределах в разных странах от 1,6 до 41,9% [14]. Распространенность же ВПЧ среди мужчин выше и составляет от 1 до 78,4% у мужчин с низким уровнем риска заражения и от 2 до 93% среди ВИЧ-инфицированных мужчин, а также гомосексуалистов [18].

Согласно мировой статистике в 2019 году ВПЧ стал причиной 620 тыс. случаев заболевания раком среди женского населения и порядка 70 тыс. случаев среди мужчин [2].

Источником возбудителя при папилломавирусной инфекции является больной человек (острой и хронической формой инфекции) или носитель вируса (бессимптомная инфекция). Вероятность заражения при однократном половом контакте достигает 80% [19].

Учитывая, эпидемиологические законы – возникновение первичного аффекта на месте входных ворот инфекции, и что основные локализации онкологического процесса, сочетанного с ВПЧ так или иначе связаны с половой сферой, логично предположить, что основным механизмом передачи является – контактный, который реализуется половым путем.

Механизм передачи папилломавирусной инфекции

Наиболее распространенная теория гласит о том, что ВПЧ проникает в клетки через базальную мембрану путем эндоцитоза, затем транслоцируется в ядро для репликации и транскрипции генома [20].

Возможна передача инфекции и вертикальным путем в перинатальном периоде. Это подтверждается наличием одного и того же типа ВПЧ у матерей и новорожденных детей [21]. В практической хирургии встречаются редкие сообщения об гетероинокуляции, через фомиты и путем аутоинокуляции или непрямом заражении людей, никогда не имевших половых контактов. На генитальном уровне ВПЧ-инфекция, не передающаяся при половых контактах, может распространяться через контакт между инфицированными пальцами и гениталиями. У детей этот случай связан с тем, что родитель или воспитатель имеет бородавки на руках и может передать инфекцию младенцу при смене подгузников и мытье аногенитальной области [22, 23].

Среди задокументированных, но крайне редко возможных (казуистических) случаев в литературе отмечается риск передачи вируса через эндовагинальные ультразвуковые датчики, которые были недостаточно продезинфицированы. Это представляет собой риск нозокоми-альной передачи ВПЧ ВКР во время процедуры УЗИ [24]. В литературе отражается вопрос о возможности передачи ВПЧ через хирургический дым, образующийся во время процедур лазерной абляции. До сих пор этот риск заражения был задокументирован на животных моделях: бычий папилломавирус, собранный из дыма СО₂-лазера во время лечения бородавок у крупного рогатого скота, вызывал кожные фибропапилломы при повторной инокуляции в кожу телят. Однако риск заражения у людей остается спорным [25, 26].

Патогенез ВПЧ-инфекции

Геном ВПЧ состоит из восьми открытых рамок считываия шести ранних генов (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и двух поздних (L1 и L2), продукты которых, обеспечивают процессы репликации и транскрипции, завершающие клеточными белками.

Большинство исследований сосредоточены на вирусных онкогенах E6 и E7, продукты которых играют важную роль в нарушении пролиферации и дифференцировки клеток. Белковые продукты генов L1 и L2 служат для упаковки амплифицированного генома в вирион, образуя икосаэдрический капсид. В конечном итоге вирус выходит из

клеток через естественную десквамацию и обычно инфицирует эпителиальные клетки [27].

ВПЧ-инфекция вызывает рак из-за активации рамок считываия E6 и E7 в геноме ВПЧ, которые инактивируют белки p53 и Rb в клетках хозяина [10]. Активация E6 и E7 может привести к abortивному типу инфекции, при которой происходит нарушение регуляции вирусного генома, не позволяющая продуцировать инфекционные вирусы. ПВИ также может приводить к продуктивным инфекциям, при которых жизненный цикл вируса функционирует должным образом. Конкретный механизм канцерогенеза после заражения ВПЧ зависит от места заражения. Рак шейки матки обычно развивается в месте перехода от стратифицированного сквамозного эпителия к столбчатому эпителию, известному как зона трансформации. Предполагается, что эта зона состоит из резервных клеток, которые действуют как стволовые клетки. После инфицирования ВПЧ-экспрессия вирусного гена не может регулироваться, что приводит к метаплазии и, в конечном счете, к раку. Дисрегуляция жизненного цикла вируса в резервных клетках связана с увеличением числа abortивных, а не продуктивных инфекций. Рак анального канала, вызванный ВПЧ-инфекцией, возникает по той же схеме, что и рак шейки матки, поскольку ВПЧ часто инфицирует зону анальной трансформации, что приводит к развитию рака. Как цервикальный, так и анальный ВПЧ-канцерогенез отличается от вероятного механизма ВПЧ-ассоциированного рака орофарингеальной зоны. Ротоглотка состоит из тонзиллярного эпителия крипты, который с большей готовностью допускает инфицирование ВПЧ более благоприятным для abortивных инфекций, чем для продуктивных [28].

Распространенность ВПЧ в зависимости от локализации опухолевого процесса

В настоящее время достаточно подробно изучен вопрос о распространности ВПЧ-ассоциированного рака в зависимости от его локализации (рис. 1). При этом известно, что на долю злокачественных новообразований органов головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ, приходится от 26–30% случаев [28]. По данным Clifford G. et al. (2005), до 90% рака шейки матки и анального канала, 70% рака вульвы и влагалища, 60% рака полового члена и 70% рака ротоглотки обусловлены персистирующей ВПЧ-инфекцией высокого канцерогенного риска [29, 30].

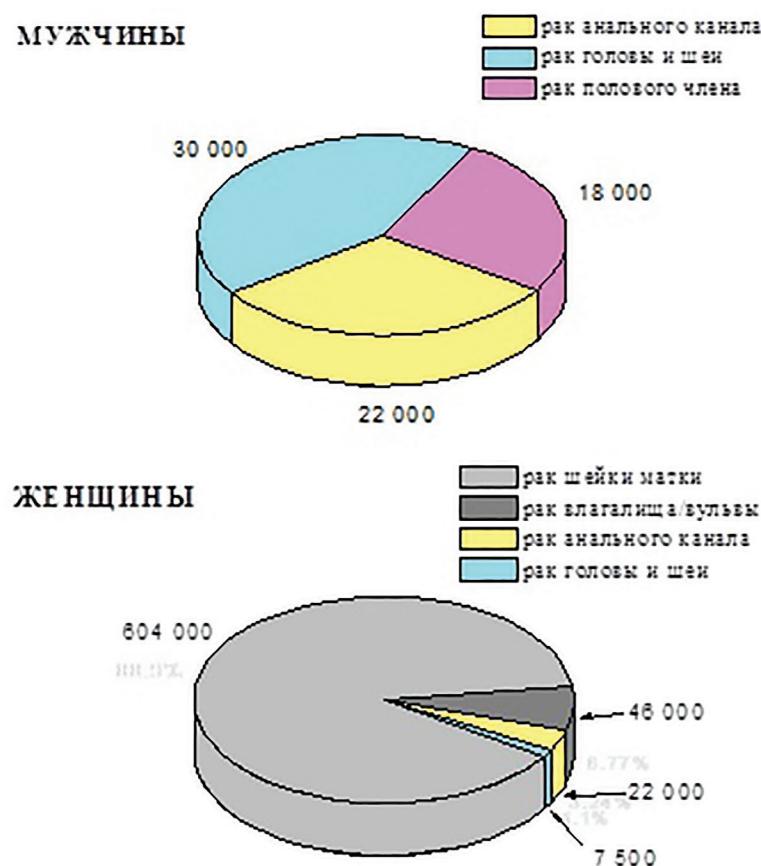


Рис. 1. Количество злокачественных новообразований, ассоциированных с ПВИ, в зависимости от пола и локализации в год во всём мире по данным GLOBOCAN 2020

Распространенность ВПЧ-инфекции среди больных РШМ в странах Европы

Распространенность ВПЧ в цервикальных образцах лиц с нормальной цитологической картиной оценивается около 11,7% (95% ДИ: 11,6–11,7%) в мире в целом и сильно варьирует в зависимости от региона [14]. Так, например, этот показатель в странах Северной Европы несколько выше – 10% (95% ДИ: 9,8–10,2%) по сравнению с Южной и Западной ее частью, где данный показатель составляет около 9% (95% ДИ: 8,8–9,2%) [14].

В Восточной части Европы распространенность ВПЧ значительно выше, составляя по разным данным от 21,4% (95% ДИ: 22,1–22,7%) до 29,1% (95% ДИ: 24,3–34,4%) [31, 32].

В свою очередь общая распространенность ДНК ВПЧ у больных раком шейки матки среди населения Европы составляет 86,6% (в диапазоне по данным различных источников 52,8–100%) [33]. Стоит отметить что наибольшая доля РШМ, вызванного генотипами 16 и 18 определена в Польше (80,9%) а наименьшая в Литве (61,8%) [34;35].

Схожие результаты описаны Sivars и со-авт. [36]. В своей работе авторы приводят

сравнительные результаты выявления ВПЧ среди больных РШМ в период 2003–2008 и 2019–2023 гг. Авторами отмечено, что общая высокая распространенность ВПЧ в образцах больных РШМ в 2019–2023 гг. была аналогична таковой в 2003–2008 гг. (93,6 и 92,9% соответственно) [36, 37].

В свою очередь по данным европейского канцеррегистра доля ВПЧ-ассоциированного РШМ составляет порядка 74%, варьируя от 68 до 84,7% в зависимости от региона исследования [38].

Результаты исследований, опубликованные авторами из Европы, указывают на высокий уровень ВПЧ-ассоциированного РШМ, однако большинство исследований объединяет наличие устаревших данных, на основании которых провести адекватную оценку распространенности ВПЧ-инфекции, согласно нынешней ситуации, не представляется возможным. Для проведения оценки необходимы современные данные с учетом проводимой в Европейских странах профилактики, а также модернизации диагностической базы, благодаря которой возможно искажение полученных результатов исследований.

Распространенность ВПЧ-инфекции среди больных РШМ в странах Африки

В странах Африки, к югу от Сахары распространность ПВИ является одной из самых высоких в мире. В Восточной Африке этот показатель составляет 33% (95% ДИ: 30,2–37,1%), в Западной Африке – 29% (95% ДИ: 18,5–20,8%), а в Южной Африке – 17% (95% ДИ: 15,9–18,9%); все эти показатели выше среднемирового уровня – 11% [45]. По другим данным распространность ВПЧ среди женщин с нормальной цитологией в ЮАР еще выше и достигает 24% [46]. Однако, несмотря на превышение общемировых показателей, распространность инфекции ВПЧ 16/18, связанной с инвазивным раком шейки матки, в ЮАР составляет 69,2%, что соответствует оценке 70% в мире. Авторы также отмечают достаточно сильный разброс показателей в зависимости от региона, где проводилось исследование. Так, показатели РШМ-ассоциированного с ВПЧ 16 и 18 составили 43,7% в Сенегале и 90,2% в Эфиопии [47].

Следует отметить, что в данных исследованиях ВПЧ-статуса анализу подвергались цервикальные образцы, в основном, с нормальной цитологией, но у относительно небольшой части лиц были обнаружены LSIL HSIL.

Так, общая распространность ВПЧ среди больных раком шейки матки в регионе Ближнего Востока и Северной Африки составляет около 81% (95% ДИ: 70–90%) [24]. Самые высокие показатели наблюдались в регионе Магриба – 88% (95% ДИ: 78–96%), а самые низкие – в Иране – 73% (95% ДИ: 62–83%).

Одной из основных проблем в регионе Черной Африки является более высокая распространность коинфекции ВПЧ, а также ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных женщин [48, 49]. Причина широкой распространности двух «родственных» инфекций вероятно обусловлена низким уровнем половой культуры, а также низким уровнем жизни в данном регионе. У женщин больных ВИЧ/СПИДом реже элиминируется ВПЧ-инфекция по причине сниженного уровня иммунного ответа, а сочетание двух «родственных» патологий приводит к более высокому уровню развития РШМ [24]. Высокие показатели инфицирования ВПЧ у больных РШМ в Южной Африке не наблюдаются в ее Северной части, возможно, из-за различий в сексуальной практике или уровне распространности ВИЧ-инфекции. Тем не менее, распространность ВПЧ в Се-

верной Африке растет и превышает среднемировой уровень, а по некоторым данным общая распространность варьирует от 15 до 21% [50, 51]. По данным Clifford et al. среди женщин с нормальной цитологической картиной ВПЧ 16 типа был обнаружен лишь у 13%, в свою очередь у женщин с CIN III и инвазивным раком шейки матки процент ВПЧ положительных случаев был почти у половины больных (41–47%) [52].

Таким образом, распространность ВПЧ-ассоциированного с РШМ, а также комбинации вирусных агентов в виде ВПЧ плюс ВИЧ у больных РШМ в Африканском регионе является достаточно серьезной проблемой, несмотря на проводимые меры профилактики ПВИ среди населения.

Распространенность ВПЧ-инфекции среди больных РШМ в странах Азии и Океании

В обзоре, включающем данные из Южной Азии, общая распространность ВПЧ у больных РШМ составила 94,6%. Авторами отмечено, что распространность ВПЧ по данным до 2005 г. составляла порядка 93,4%, а в работах после 2005 года она возросла до 96,4%, однако, статистической разницы получено не было ($p = 0,117$) [63].

Коллегами из Индии описан результат анализа распространности ВПЧ среди больных РШМ в период с 2005 по 2023 гг. Распространенность ВПЧ варьировала в разных регионах: от 71% в Центральном до 99% в Восточном, при этом общая доля ВПЧ-ассоциированного рака составила 82% (95% ДИ: 62–93%). Авторы отмечают, что уровень гетерогенности выборки в их работе достаточно высок и не позволяет до конца определить точные показатели распространности ВПЧ среди больных РШМ в данном регионе. Кроме того, некоторые регионы Индии не представлены в доступных источниках литературы, что потенциально может искажить общие оценки распространности и ограничить обобщаемость выводов [64].

Общая распространность ВПЧ любого генотипа среди женщин с нормальной цитологией цервикальных образцов оценивается в 9,4% (95% ДИ: 9,2–9,6%), с наибольшей распространностью в странах Океании, Монголии и Корее [31, 65]. Метаанализ, проведенный китайскими коллегами, выявил распространность ВПЧ в диапазоне от 11 до 15% среди женщин с нормальными цитологическими показателями [66].

По данным другого исследования, уровень распространности ВПЧ-инфекции у здоровых женщин составил 12,8%, в группе больных данный показатель был равен 19,1% [67].

Распространенность ВПЧ в Австралии по данному литературы составляет около 9%, однако до внедрения вакцинации распространенность составляла 21% среди здоровых женщин [68, 69].

В Индии уровень распространенности составляет всего 5% среди женщин с нормальной цитологической картиной, хотя в некоторых группах населения этот показатель вдвое выше [70, 71]. Следует отметить, что это относительно низкий показатель распространенности, учитывая высокий уровень стандартизированной по возрасту заболеваемости раком шейки матки в Индии.

Распространенность ВПЧ-инфекции среди больных РШМ в странах Америки

По данным Bruni et al. около 3,9% женщин в общей популяции Северной Америки являются носителями цервикальной инфекции ВПЧ 16/18, а 71,2% (95% ДИ: 69,7–72,7%) случаев РШМ связаны с ВПЧ 16 или 18 [76]. Отмечен так же достаточно высокий уровень распространенности ВПЧ-инфекции: 12,3% (95% ДИ: 11,2–13,4%) для Южной Америки и 20,4% (95% ДИ: 19,3–21,4%) и для Центральной Америки [31]. Исследования, объединившие эти два региона, показали столь же высокую распространенность ВПЧ ВКР – 16,1% (95% ДИ: 15,8–16,4%) [14]. Однако существуют значительные различия между разными странами и недостаток исследований в целом. Распределение инфекции по возрасту в большинстве стран Латинской Америки имеет U-образную форму, когда в молодом возрасте отмечается высокий уровень распространенности, а затем снижается со вторым пиком после 45 лет [77–80]. Хотя программы вторичного скрининга не снизили заболеваемость и смертность от рака, вызванного ВПЧ, в такой же степени, как в других более развитых регионах, текущие программы вакцинации во многих странах показывают обнадеживающие результаты в снижении распространенности ВПЧ [81].

Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком орофарингеальной зоны в странах Европы

Стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной зоны в Европе составляет 1,72 на 100 000 населения среди мужчин и 0,41 среди женщин, что является третьим по величине показателем после Северной Америки и Океании. В частности, у мужчин стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости наиболее высок в таких странах, как Франция (4,18) и Словакия (3,36), в то время как данный показатель среди женщин составляет <1,00

в регионе [39]. Помимо заболеваемости, доля ВПЧ-ассоциированного рака также варьирует в Европе. Считается, что 41,9% всех случаев рака орофарингеальной зоны в Европе вызваны ВПЧ [39]. По данным, собранным в период 1990–2012 гг., доля ВПЧ-ассоциированного орофарингельного рака в разных странах Европы варьировала в пределах 50–70% и выше в странах Северной и Центрально-Восточной Европы, чем в странах Южной и Западной Европы [40, 41]. В систематическом обзоре данных из семи европейских стран частота ВПЧ-позитивных случаев среди больных раком орофарингеальной зоны варьировало от 18 до 65% в период с 2014 по 2018 гг. При этом, наибольшая доля таких пациентов наблюдалась в странах Северной Европы, в частности в Швеции и Дании, а наименьшая – в Греции и Нидерландах [42].

Эти тенденции также менялись в течение короткого периода времени. Среди пациентов с орофарингеальным раком в Дании в период с 2011 по 2014 гг. ВПЧ-положительными были 62% случаев [43]. Этот показатель увеличился по сравнению с предыдущим исследованием ВПЧ-ассоциированного тонзиллярного рака в том же регионе в период с 2000 по 2010 гг. Схожие данные получены в Италии, где заболеваемость ВПЧ позитивным раком орофарингеальной зоны (в процентах от всех больных) выросла с 16,7% в 2000–2006 гг. до 46,1% в 2013–2018 гг. [44].

Несмотря на достаточно высокий уровень жизни, образования и уровень здравоохранения, а также на развитую сеть профилактических мер по снижению числа случаев ВПЧ-ассоциированного рака в странах Европы, показатели распространенности ВПЧ-ассоциированного рака орофарингеальной зоны остаются до сих пор острой проблемой для Европейского региона.

Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком орофарингеальной зоны в странах Африки

Данные, оценивающие распространенность ВПЧ-ассоциированного рака области головы и шеи в Африке, немногочисленны. Лишь некоторые исследователи описывают эту нозологическую форму в Африке, и почти все результаты получены в южной ее части. Помимо этого, в литературе отмечается достаточно широкий диапазон распространенности ВПЧ-ассоциированного рака данной зоны.

Стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости раком орофарингеальной зоны для мужчин составляет 0,44 на 100 тыс. населения,

а для женщин 0,1 [39]. Согласно опубликованному мета-анализу, распространенность ВПЧ-ассоциированного рака орофарингеальной зоны в южной части Африки составляет 15,3% [53].

Так, в исследовании из Мозамбика авторы предположили, что низкая распространенность ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака на порядок ниже, чем в странах Европы – в их когорте (14,5%) может быть обусловлена особенностями полового поведения в данном регионе [54]. Схожие данные о низком уровне ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака получены и другими авторами с Африканского континента. Уровень распространенности составил 5% (13 из 266 больных) [55].

Иные данные представлены в работе Wood N. и соавт., в которой сообщается об обнаружении ВПЧ в образцах тканей плоскоклеточной карциномы полости рта/ротоглотки, в достаточно широком диапазоне – от 1,4 до 94,1% [56].

В группе людей с нормальной цитологической картиной общая распространенность ВПЧ-инфекции несколько ниже и составляет около 7% (95% ДИ: 5,3–8,6%) для любого генотипа [57]. Приведенные исследования неоднородны, как в отношении распространенности, так и в отношении популяций пациентов, на которых они основывались. В ряде работ показатели варьируют в диапазоне 20–25% в группах риска [58, 59]. Другие исследователи отмечают более низкие показатели – от 1 до 5%. [60, 61].

Учитывая немногочисленность исследований и их разрозненные результаты, трудно однозначно интерпретировать широкие диапазоны оценок распространенности ВПЧ в Африке. Однако, несмотря на низкий уровень половой культуры, отмечена относительно низкая распространенность орофарингеального ВПЧ, описанная в этих исследованиях, что достаточно трудно объяснить, учитывая высокую распространенность цервикальной ВПЧ-инфекции у больных РШМ жителей этого региона [62].

Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком орофарингеальной зоны в странах Азии и Океании

Показатель стандартизированного по возрасту коэффициента заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной зоны в регионе ниже и составляет 0,49 на 100 000 населения у мужчин и 0,10 у женщин. Доля ВПЧ-ассоциированных больных в Азии также в целом ниже, чем в западных странах, и составляет 34,6% [39]. Эта тенденция сохраняется в наиболее населенных

азиатских странах, таких как Индия и Китай, где доля орофарингеального рака, обусловленного ВПЧ-инфекцией, варьирует по данным литературы в диапазоне 15–23% в Индии и 26–32% в Китае [72, 73].

Общий низкий уровень заболеваемости в регионе контрастирует с такими странами региона, как Сингапур, в котором заболеваемость ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной зоны, как сообщается, имеет тенденцию к росту по сравнению с западными странами [74]. Оценивая случаи, Fu и соавторы (2021) оценили заболеваемость ВПЧ-ассоциированным орофарингеальным раком в Сингапуре и получили коэффициент в диапазоне от 0,30 до 0,81 на 100 000 человек в год с 2015 по 2019 гг. [74]. В другом исследовании архивных образцов тканей в Сингапуре доля ВПЧ-ассоциированного рака составила 73,7%, что схоже со среднестатистическими общемировыми данными [75].

В целом, несмотря на высокое число жителей данного региона, стоит отметить, что превалирование ВПЧ-ассоциированного рака не велико, что, вероятно, обусловлено культурными особенностями, уровнем менталитета и эффективно проводимыми программами скриннинга среди граждан.

Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком орофарингеальной зоны в странах Америки

По данным литературы наиболее высокие показатели ВПЧ-ассоциированного рака орофарингеальной зоны отмечается в Северной Америке. Стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости здесь составляет 3,41 на 100 тыс. населения среди мужчин и 0,71 среди женского населения. При этом доля ВПЧ-ассоциированных больных составляет 63% [39].

В частности, в США распространенность ВПЧ среди больных раком орофарингеальной зоны оценивается в 66,3% (ДИ: 56,1–75,9%) [39, 82, 83].

Заболеваемость ВПЧ-позитивным раком ротоглотки на уровне населения выросла на 225% (95% ДИ: 208–242%) с 1988 по 2004 гг. [84].

Схожие данные публикуют и авторы из Канады [85]. Так доля тонзиллярных раков, которые были ВПЧ-позитивными, значительно увеличилась с 25% в 1993–1999 г. до 62% в 2006–2011 гг. ($p < 0,002$) [86].

Исследование, проведенное на основе Канадского онкологического регистра, показало, что стандартизованный по возрасту уровень распространенности рака ротоглотки, ассоцииро-

ванного с ВПЧ, значительно увеличился с 1,6 на 100 000 населения в 1992 г. до 2,6 в 2009 г. [87].

Исследования, описывающие распространённость ВПЧ у лиц с нормальной цитологической картиной в Латинской и Южной Америке, демонстрируют довольно разрозненные результаты: в одном из них распространенность ВПЧ составила 12% (95% ДИ: 5,7–19,1%), а в более позднем исследовании – 4,6% (95% ДИ: 2,2–7,7%) [70, 88]. Одно из объяснений этого расхождения заключается в том, что группа оценки в исследовании, увеличилась более чем в два раза. Следует также отметить, что все исследования, в которых распространенность заболевания превышала 10%, проводились на основе удобных амбулаторных выборок и сопоставленных с ними контрольных групп, что могло искусственно завысить показатели распространенности. [89]. Исследования для этих мета-анализов проводились в основном в Бразилии, что может внести погрешность. Однако другие исследования из Южной Америки показывают более низкую распространенность: 3% в Аргентине и 6% в Перу [90, 91]. В целом, более высокие показатели, наблюдаемые в некоторых из этих исследований, скорее всего, являются эффектом предвзятости публикаций, и истинная распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком орофарингеальной зоны в регионе ниже.

Профилактика ВПЧ-инфекции

Разработка вакцин против ВПЧ началась в начале 1990-х годов после того, как эпидемиологические исследования показали, что ВПЧ-инфекция является основным этиологическим фактором развития РШМ [92]. Первая вакцина против ВПЧ была лицензирована в 2006 г. К 2023 г. в мире было лицензировано шесть вакцин против ВПЧ для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ [93]. Первые вакцины (Гардасил и Цервавикс) были лицензированы в США и Европе, а последующие вакцины были разработаны в Китае (Цеколин и Вальринвакс) и Индии (Цервавак), что является значительным прогрессом в контексте увеличения глобального предложения и снижения стоимости вакцин [94, 95]. Все вакцины защищают от инфицирования ВПЧ 16 и ВПЧ 18, на долю которых приходится свыше 71% случаев РШМ [4, 5, 96]. Гардасил и Цервавак – четырехвалентные вакцины, которые дополнительно защищают от инфекции ВПЧ 6 и 11 генотипов, которые вызывают аногенитальные бородавки. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что бивалентные и четырехвалентные вакцины обладают чрезвычай-

но высокой профилактической эффективностью против персистирующей инфекции и предраковых заболеваний [97–99]. Наконец, Гардасил 9 – это nonavalентная вакцина, которая также защищает от онкогенных типов 31, 33, 45, 52 и 58, на долю которых приходится около 19% ВПЧ-ассоциированного РШМ [4, 100, 101].

Исследования показали, что бивалентные и четырехвалентные вакцины также могут обеспечивать определенную степень перекрестной защиты от инфекции филогенетически родственных невакцинированных типов ВПЧ [102, 103].

ВОЗ рекомендует вводить вакцины против ВПЧ до начала половой жизни для достижения максимальной профилактической эффективности. Более высокая эффективность вакцинации против ВПЧ при вакцинации в более молодом возрасте была ожидаема, исходя из известной эпидемиологии ВПЧ-инфекции. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что вакцины против ВПЧ обладают высокой профилактической эффективностью (>95%) у взрослых без предшествующих признаков инфекции [97–103]. Однако, популяция восприимчивых людей, на которых вакцины эффективны, уменьшается с возрастом, а практически три четверти инфекций, вызывающих РШМ, предположительно уже приобретены к 30 годам [104].

Рандомизированные контролируемые исследования предоставили доказательства того, что вакцины против ВПЧ эффективны против оральных ВПЧ-инфекций, и снижают частоту возникновения предраковых заболеваний вульвы, влагалища и анального канала [105–107]. Женщины, получившие вакцину в ходе испытаний в юном возрасте, были реже инфицированы ВПЧ 16 и ВПЧ 18 в полости рта, чем невакцинированные женщины [105], а частота возникновения анальных предраковых заболеваний, вызванных вакцинированными типами ВПЧ, была на 77–84% ниже в группе вакцинированных по сравнению с невакцинированной группой в ходе протокольных испытаний вакцин [105, 106].

Таким образом, клиническая значимость и мировая распространённость ВПЧ-инфекции, ее роль в возникновении и развитии онкологической патологии орофарингеальной зоны и половых органов, требуют дальнейшего изучения ее эпидемиологических характеристик и мер профилактики.

Литература

1. Elst L., Albersen M. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? // *Semin. Oncol. Nurs.* 2022. V. 38.
2. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // *Lancet Glob Health.* 2020. V. 8(2). P. e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
3. Wakabayashi R., Nakahama Y., Nguyen V., Espinoza J.L. The Host-Microbe Interplay in Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis // *Microorganisms.* 2019. V. 7(7). P. 199. doi: 10.3390/microorganisms7070199.
4. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type // *Int. J. Cancer.* 2017. V. 141(4). P. 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.
5. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study // *Lancet Oncol.* 2010. V. 11(11). P. 1048-1056. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
6. Oh J.K., Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases // *Ann. Glob. Health.* 2014. V. 80(5). P. 384-92.
7. Manini I., Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus // *Ann. Ig.* 2018. V. 30(4 Supple 1). P. 28-32. doi: 10.7416/ai.2018.2231.
8. Bogale A.L., Belay N.B., Medhin G., Ali J.H. Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis // *Virol. J.* 2020. V. 17(1). P. 179. doi: 10.1186/s12985-020-01448-1.
9. Garden J.M., O'Banion M.K., Bakus A.D., Olson C. Viral disease transmitted by laser-generated plume // *Arch. Dermat.* 2002. V. 138 P. 1303-1307.
10. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F.; Clifford G.M. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication // *Int. J. of Cancer.* 2011. V. 128(4) P. 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
11. Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N., Sherman M., Jansen A.M., Peto J., Schiffman M.H., Moreno V., Kurman R., Shah K.V. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. V. 87. P. 796-802.
12. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States // *Sex. Transm. Dis.* 2014. V. 41. P. 660-664.
13. Tao Y., Shao H., Zhang T., Pu J., Tang C. Factors Influencing Men's Attitudes toward HPV Vaccination in Males Included in the Chinese National Immunization Program // *Vaccines.* 2022. V. 10. P. 1054.
14. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings // *J. Infect. Dis.* 2010. V. 202. P. 1789-99.
15. Guan P., Howell-Jones R., Li N., Bruni L., de Sanjosé S., Franceschi S. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int. J. Cancer.* 2012. Feb 9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27485>.
16. Shen J., Zhou H., Liu J., Zhang Z., Fang W., Yang Y., Hong S., Xian W., Ma Y., Zhou T. Incidence and risk factors of second primary cancer after the initial primary human papillomavirus related neoplasms // *Med-Comm.* 2020. V. 1. P. 400-409.
17. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update // *Int. J. Gynaecol.*
18. Machalek D.A. et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Oncology.* 2012. V. 13. P. 487-500.
19. Барапов А.А., Намазова-Барапова Л.С., Таточенко В.К. с соавт. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций // Вопросы современной педиатрии. 2017. V. 16 (2). P. 107-117.
20. Lehoux, M.; D'Abromo, C.M.; Archambault, J. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis // *Public. Health Genom.* 2009. V. 12. P. 268-280.
21. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Los-quiavo K.P. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA // *Virol J.* 2009. V. 6. P. 83.
22. Petca A., Borislavscchi A., Zvanca M.E., Petca R.-C., Sandru F., Du-mitrascu M.C. Non-Sexual HPV Transmission and Role of Vaccination for a Better Future (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2020. V. 20. P. 186.
23. Nicolas Castaño, Seth C. Cordts, Myra Kurosu Jalil, Kevin S. Zhang; Saisneha Koppaka, Alison D. Bick, Rajorshi Paul, Sindy K. Y. Tang. Fomite Transmission, Physicochemical Origin of Virus-Surface Interactions, and Disinfection Strategies for Enveloped Viruses with Applications to SARS-CoV-2. 2021. ACS Omega. doi:10.1021/acsomega.0c06335.
24. Obeid D.A., Almatrouk S.A., Alfageeh M.B., Al-Ahdal M.N.A., Alhamlan F.S. Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Public. Health.* 2020. V. 13. P. 1304-13.
25. Palma S., Gnambs T., Crevenna R., Jordakieva G. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: A systematic review and meta-analysis // *Environ. Res.* 2021. V. 192. P. 110437.
26. Sawchuk W.S., V. Weber P.J., V. Lowy D.R., V. Dzubow L.M. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: Detection and protection // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989. V. 21. P. 41-49.
27. Burd E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer // *Clin. Microbiol. Rev.* 2003. V. 16. P. 1-17.
28. Egawa N. Papillomaviruses and Cancer: Commonalities and Differences in HPV Carcinogenesis at Different Sites of the Body // *Int. J. Clin. Oncol.* 2023. V. 28. P. 956-964.
29. HPV and Oropharyngeal Cancer|CDC. Available online: https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/hpv_oropharyngeal.htm (accessed on 23 February 2024).
30. Clifford G., Gallus S., Herrero R. et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research

- on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis // *The Lancet*. 2005. V. 366. P. 991–998.
31. de Sanjosé S., Diaz M., Castellsagué X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2007. V. 7. P. 453–459.
32. Alexandrova Y.N., Lyshchov A.A., Safronnikova N.R., Imyanitov E.N., Hanson K.P. Features of HPV infection among the healthy attendants of gynecological practice in St. Petersburg, Russia // *Cancer Lett.* 1999. V. 145. P. 43–48.
33. Poljak M., Seme K., Maver P.J., Kocjan B.J., Cuschieri K.S., Rogovskaya S.I., Arbyn M., Syrjänen S. (2013). Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*, 31, H59–H70. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.029.
34. Tachezy R., Smahelova J., Salakova M., Arbyn M., Rob L., Skapa P. et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV // *PLoS One*. 2011. V. 6. P. e21913.
35. Nowakowski A., de Sanjose S., Alemany L., Klaustermeier JE, Lloveras B., Kotarski J., et al. HPV prevalence and genotype distribution in cervical cancer in Poland. In: Abstract Book of the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Berlin, Germany, 2011. P. 52.
36. Sivars L., Holzhauser S., Ramqvist T., Tham E., Hellman K., Dalianis T. (2023). Prevalence of human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in cervical cancer in Stockholm, Sweden during 2019–2023 compared to 2003–2008 // *Acta Oncologica*. 62(12). P. 1649–1652. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2264485>.
37. Du J., Näsman A., Carlson J.W., Ramqvist T., Dalianis T. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003–2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination // *Acta Oncologica*. 2011. V. 50. P. 1215–1219. doi: 10.3109/0284186X.2011.584556.
38. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe // Summary Report. 2023. V. 10, March.
39. Lu Y., Xie Z., Luo G., Yan H., Qian H.-Z., Fu L., Wang B., Huang R., Cao F., Lin H. et al. Global burden of oropharyngeal cancer attributable to human papillomavirus by anatomical subsite and geographic region // *Cancer Epidemiol.* 2022. V. 78. P. 102140.
40. Scott-Wittenborn N., Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies // *Semin. Radiat. Oncol.* 2021. V. 31. P. 286–296.
41. Castellsagué X., Alemany L., Quer M., Halec G., Quirós B., Tous S., Clavero O., Alós L., Biegner T., Szafarowski T. et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. V. 108. P. djv403.
42. Stjernstrøm K.D., Jensen J.S., Jakobsen K.K., Grønhøj C., von Buchwald C. Current status of human papillomavirus positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma in Europe: A systematic review // *Acta Oto-Laryngol.* 2019. V. 139. P. 1112–1116.
43. Carlander A.F., Grønhøj Larsen C., Jensen D.H., Garnæs E., Kiss K., Andersen L., Olsen C.H., Franzmann M., Høgdall E., Kjær S.K. et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014 // *Eur. J. Cancer*. 2017. V. 70. P. 75–82.
44. Del Mistro A. et al. Age-independent increasing prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal carcinomas in North-East Italy // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 1–10.
45. Ndizeye Z., Vanden Broeck D., Lebelo R.L., Bogers J., Benoy I., Van Geertruyden J.P. Prevalence and genotype-specific distribution of human papillomavirus in Burundi according to HIV status and urban or rural residence and its implications for control // *PLoS one*. 14. V. 2019. P. e0209303.
46. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases // *Vaccine*. 2013. V. 31. P. H1–H31.
47. Louie K.S., De Sanjose S., Mayaud P. Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review // *Tropical. Med. Int. Health*. 2009. V. 14(10). P. 1287–302.
48. Castle P.E., Varallo J.E., Bertram M.M., Ratshaa B., Kithuka M., Rammippi K. High-risk human papillomavirus prevalence in self-collected cervico-vaginal specimens from human immunodeficiency virus (HIV)-negative women and women living with HIV living in Botswana // *PLoS one*. 2020. V. 1. P. e0229086.
49. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K. et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV // *The Lancet Global health*. 2020.
50. Du J., Nordfors C., Ahrlund-Richter A. et al. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth. Sweden // *Emerg. Infect. Dis.* 2012. V. 18. P. 1468–1471.
51. Seoud M. Burden of Human Papillomavirus-Related Cervical Disease in the Extended Middle East and North Africa – A Comprehensive Literature Review // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2012. V. 16. P. 106–120.
52. Clifford G.M., Tully S., Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer // *Clinical Infectious Diseases*. 2017. V. 64(9). P. 1228–1235. doi:10.1093/cid/cix135.
53. Okerosi S., Mokoh L.W., Rubagumya F., Niyibizi B.A., Nkya A., Van Loon K., Buckle G., Bent S., Ha P., Fagan J.J. et al. Human Papilloma-virus-Associated Head and Neck Malignancies in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review // *JCO Global Oncology*. 2023. V. e2200259. doi: 10.1200/GO.22.00259.
54. Blumberg J., Monjane L., Prasad M., Carrilho C., Judson B.L. Investigation of the presence of HPV related oropharyngeal and oral tongue squamous cell carcinoma in Mozambique // *Cancer Epidemiol.* 2015. V. 39. P. 1000–1005.
55. Dapaah G., Hille J., Faquin W.C., Whittaker J., Dittrich C.M., Ebrahim A-K., Schneider J.W., Van Wyk A.C., Opperman J., Merven M. et al. The Prevalence of Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma at One of the Largest Tertiary Care Centers in Sub-Saharan Africa // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2022. V. 146. P. 1018–1023. doi: 10.5858/arpa.2021-0021-OA.
56. Wood N., Motloba P., Makwakwa L.N., Bogers J-P. Oral and Oropharyngeal HPV prevalence in South Africa A

- systematic review and meta-analysis // *S. Afr. Dent. J.* 2022. V. 76. P. 632–639. doi: 10.17159/2519-0105/2021/v76no10a8.
57. Vogt S.L., Gravitt P.E., Martinson N.A., Hoffmann J., D’Souza G. Concordant Oral-Genital HPV Infection in South Africa Couples: Evidence for Transmission // *Frontiers in oncology*. 2013. V. 3. P. 303.
58. Richter K.L., Van Rensburg E.J., Van Heerden W.F.P., Boy S.C. Human papilloma virus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to antiretroviral therapy // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2008. V. 37. P. 555–559.
59. Davidson C.L., Richter K.L., Van der Linde M., Coetsee J., Boy S.C. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus in a sample of South African men: a pilot study // *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2014. V. 104. P. 358–361.
60. Chikandiwa A., Pisa P.T., Chersich M.F., Muller E.E., Mayaud P., Delany-Moretlwe S. Oropharyngeal HPV infection: prevalence and sampling methods among HIV-infected men in South Africa // *International journal of STD & AIDS*. 2018. V. 29. P. 776–780.
61. Morhason-Bello IO., Kabakama S., Baisley K., Francis S.C., Watson-Jones D. Reported oral and anal sex among adolescents and adults reporting heterosexual sex in sub-Saharan Africa: a systematic review // *Reproductive Health*. 2019. V. 16. P. 48.
62. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B. ICO/IARC In-formation Centre on Papillomavirus and Cancer (HPV Information Centre). 17 June 2019.
63. Bhatla N., Lal N., Bao Y-P., Ng T., Qiao Y-L. A meta-analysis of human papillomavirus type-distribution in women from South Asia: Implications for vaccination // *Vaccine*. 2008. V. 26. P. 2811–2817. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.03.047.
64. Satapathy P., Khatib M.N., Neyazi A., Qanawzei L., Said S., Gaidhane S., Zahiruddin Q.S., Rustagi S., Al-Hajeili M., Abdulkhaliq A.A., Alsayyah A., Alrasheed H.A., Al-Subaie M.F., Al Kaabi N.A., Rabaan A.A. Prevalence of human papilloma virus among cervical cancer patients in India: A systematic review and meta-analysis // *Medicine*. 2024. V. 103(31). P. e38827. doi: 10.1097/MD.00000000000038827.
65. Li K., Li Q., Song L., Wang D., Yin R. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China // *Cancer*. 2019. V. 125. P. 1030–1037.
66. Brotherton J.M.L., Hawkes D., Sultana F. et al. Age-specific HPV prevalence among 116,052 women in Australia’s renewed cervical screening program: A new tool for monitoring vaccine impact // *Vaccine*. 2019. V. 37. P. 412–416.
67. Chen Q., Qu W., Zhao Y., Shu L., Wang Y., Chen X. The prevalence of HPV among 164,137 women in China exhibited some unique epidemiological characteristics // *Infect Agent Cancer*. 2023. V. 18(1). P. 72. doi: 10.1186/s13027-023-00553-4.
68. Tabrizi S.N., Brotherton J.M.L., Stevens M.P. et al. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program // *Journal of Clinical Virology*. 2014. V. 60. P. 250–256.
69. Srivastava S., Gupta S., Roy J.K. High prevalence of oncogenic HPV-16 in cervical smears of asymptomatic women of eastern Uttar Pradesh, India: a population-based study // *Journal of biosciences*. 2012. V. 37. P. 63–72.
70. Tam S., Fu S., Xu L. et al. The epidemiology of oral human papillo-mavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis // *Oral oncology*. 2018. V. 82. P. 91–99.
71. Sowjanya A.P., Jain M., Poli U.R. et al. Prevalence and distribution of high-risk human papilloma virus (HPV) types in invasive squamous cell carcinoma of the cervix and in normal women in Andhra Pradesh // *India. BMC infectious diseases*. 2005. V. 5. P. 116.
72. Guo L., Yang F., Yin Y., Liu S., Li P., Zhang X., Chen D., Liu Y., Wang J., Wang, K. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Type-16 in Head and Neck Cancer Among the Chinese Population: A Meta-Analysis // *Front. Oncol.* 2018. V. 8. P. 619.
73. Nair D., Mair M., Singh A., D’cruz A. Prevalence and Impact of Human Papillomavirus on Head and Neck Cancers: Review of Indian Studies // *Indian J. Surg. Oncol.* 2018. V. 9. P. 568–575.
74. Fu E.W.Z., Chilagondanahalli N., Bunde M.M., Gan J.Y., Li H., Lim M.Y. Trends in HPV-related oropharyngeal cancers in Singapore // *Ann. Acad. Med. Singap.* 2021. V. 50. P. 508–509.
75. Tan L.S.Y., Fredrik P., Ker L., Yu F.G., Wang D.Y., Goh B.C., Loh K.S., Lim C.M. High-risk HPV genotypes and P16INK4a expression in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients in Singapore // *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 86730–86739.
76. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe // *Summary Report*. 10 March 2023.
77. Herrero R., Hildesheim A., Bratti C. et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica // *Journal of the National Cancer Institute*. 2000. V. 92. P. 464–474.
78. Lazcano-Ponce E., Herrero R., Muñoz N. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology // *International journal of cancer*. 2001. V. 91. P. 412–420.
79. Ferreccio C., Prado R.B., Luzoro A.V. et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004. V. 13. P. 2271–2276.
80. Molano M., Posso H., Weiderpass E. et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology // *British journal of cancer*. 2002. V. 87. P. 324–333.
81. Sichero L., Picconi M.A., Villa L.L. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020. V. 53. P. e9560.
82. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., Hernandez B.Y., Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman M.T., Sibug-Saber M., Cozen W. et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29. P. 4294–4301.
83. D’souza G., Westra W.H., Wang S.J., van Zante A., Wentz A., Kluz N., Rettig E., Ryan W.R., Ha P.K., Kang H. et al. Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex,

- Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method // JAMA Oncol. 2017. V. 3. P. 169–177.
84. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., Hernandez B.Y., Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman M.T., Sibug-Saber M., Cozen W. et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. P. 4294–4301.
85. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. 2021. V. 71. P. 209–249.
86. Nichols A., Palma D., Dhaliwal S., Tan S., Theuer J., Chow W., Ra-jakumar C., Um S., Mundi N., Berk S. et al. The Epidemic of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer in a Canadian Population // Curr. On-col. 2013. V. 20, 212–219.
87. Forte T., Niu J., Lockwood G.A., Bryant H.E. Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV) associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992–2009 // Cancer Causes Control. 2012. V. 23. P. 1343–1348.
88. Araújo M.V.d.A., Pinheiro H.H.C., Pinheiro J.d.J.V., Quaresma J.A.S., Fuzii H.T., Medeiros R.C. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis // Cadernos de Saúde Pública. 2014. V. 30. P. 1115–1119.
89. Criscuolo M., Belardinelli P., Morelatto R. et al. Prevalence of oral human papillomavirus (HPV) in the adult population of Córdoba, Argentina // Translational Research in Oral Oncology. 2018. V. 3. P. 2057178X18757334.
90. Rosen B.J., Walter L., Gilman R.H., Cabrera L., Gravitt P.E., Marks M.A. Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru // Sexually Transmitted Infections. 2016. V. 92. P. 149.
91. Inglis S., Shaw A., Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: commercial research & development // Vaccine. 2006. V. 24 P. S99–S105.
92. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, no. 50 (2022 update) // Wkly. Epidemiol. Rec. 2022. V. 97. P. 645–672.
93. Schiller J.T., Kreimer A.R. An HPV vaccine from India: broadening possibilities for cervical cancer control // Lancet Oncol. 2023. V. 24. P. 1288–1289.
94. Zhao X.-L. et al. Tackling barriers to scale up human papillomavirus vaccination in China: progress and the way forward // Infect. Dis. Poverty. 2023. V. 12. P. 81–86.
95. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J., Cliford G.M. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication // Int. J. Cancer. 2011. V. 128. P. 927–935.
96. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 1915–1927.
97. Harper D.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial // Lancet. 2004. V. 364. P. 1757–1765.
98. Paavonen J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women // Lancet. 2009. V. 374 P. 301–314.
99. The World Bank. Prevalence of current tobacco Use (% of adults). The World Bank https://genderdata.worldbank.org/indicators/sh-prv_smok/?gender= female&geos=EAS_LCN_NAC_SSF_EMU&view=trend. 2024.
100. Ho, L. et al. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations // J. Virol. 1993. V. 67. P. 6413–6423.
101. Wheeler C.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // Lancet Oncol. 2012. V. 13. P. 100–110.
102. Wheeler C.M. et al. The impact of quadrivalent human papilloma-virus (HPV) V. types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // J. Infect. Dis. 2009. V. 199. P. 936–944.
103. Burger E.A., Kim J.J., Sy S., Castle P.E. Age of acquiring causal human papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer // Clin. Infect. Dis. 2017. V. 65. P. 893–899.
104. Gheit T. et al. Impact of HPV vaccination on HPV-related oral infections // Oral. Oncol. 2023. V. 136. P. 106244.
105. Palefsky J.M. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. P. 1576–1585.
106. Kreimer A.R. et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial // Lancet Oncol. 2011. V. 12. P. 862–870.
107. Xu L. et al. Prophylactic vaccination against human papilloma-viruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors // Expert. Rev. Vaccines. 2019. V. 18. P. 1157–1166.

Контакты авторов:

Петров Владимир Александрович
e-mail: vapetrov1959@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует