

# ПРОБЛЕМА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.А. ТАНЫШЕВА<sup>1</sup>, К.Е. БЕРИКХАНОВА<sup>2</sup>, Д.Е. КАМАДАНОВА<sup>1</sup>,  
С.Д. СОВЕТОВА<sup>1</sup>, Г.А. ШЕГЕНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является самой распространенной инфекцией в мире, передающейся половым путем. Данный вирус имеет высокую онкогенную активность и считается главной причиной развития рака шейки матки (РШМ). РШМ занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний у женщин, особенно в развивающихся странах. В свете высокой распространенности ВПЧ и его связи с онкологическими заболеваниями, внедрение профилактических мер, таких как вакцинация, приобретает особую значимость.

**Цель исследования** – изучение актуальных данных литературы о роли вакцинации против ВПЧ в профилактике рака шейки матки.

**Методы:** Для достижения цели исследования был проведен анализ данных научных публикаций, клинических исследований и систематических обзоров, посвященных ВПЧ и профилактике РШМ. Было изучено более 120 полнотекстовых источников, в обзор вошли данные 29 публикаций.

**Результаты:** Анализ многочисленных эпидемиологических и клинических исследований показал высокую эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе РШМ.

**Заключение:** Вакцинация против ВПЧ является мощным инструментом первичной профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Широкое внедрение вакцинации, особенно в подростковом возрасте до начала половой жизни, имеет потенциал существенно снизить глобальное бремя РШМ. Однако, учитывая длительный латентный период развития заболевания, программы скрининга остаются важными и должны проводиться параллельно с вакцинацией.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека (ВПЧ), вакцинация, профилактика рака, рак шейки матки (РШМ).

**Введение:** Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой одну из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем. По данным эпидемиологических исследований, в течение жизни практически каждый сексуально активный человек сталкивается с ВПЧ-инфекцией. Наибольшая частота заражения наблюдается в возрасте от 15 до 25 лет, что совпадает с первыми годами половой активности. ВПЧ может вызывать различные заболевания – от доброкачественных бородавок до злокачественных новообразований, включая рак шейки матки (РШМ), анального канала, ротоглотки и других аногенитальных локализаций [1].

Особую обеспокоенность вызывает онкогенный потенциал отдельных генотипов ВПЧ, среди которых типы 16 и 18 ответственны приблизительно за 70% случаев РШМ во всем мире. В связи с этим ключевое значение приобретает первичная профилактика – в частности вакцинация против ВПЧ, способная предупредить развитие злокачественных заболеваний, ассоциированных с персистирующей вирусной инфекцией.

**Цель исследования** – изучение актуальных данных литературы о роли вакцинации против ВПЧ в профилактике рака шейки матки.

**Материалы и методы:** Был проведен поиск и отбор статей в базах данных Pubmed, WebofScience, Scopus, РИНЦ, UpToDate по основным ключевым словам и сло-

восочетаниям: «вирус папилломы человека», «рак шейки матки», «профилактика рака шейки матки». В обзор были включены статьи, опубликованные в течение последних 10 лет и относящиеся к тематике данного обзора. Отчеты о единичных наблюдениях, переписка, письма и исследования, не проводившиеся на людях, в обзор не включались. Для достижения цели исследования был проведен анализ данных из научных публикаций, клинических исследований и систематических обзоров, посвященных вакцинации против ВПЧ и профилактике РШМ. В качестве материалов использовались результаты рандомизированных контролируемых испытаний вакцин против ВПЧ, данные о долгосрочных эффектах вакцинации, включая уменьшение заболеваемости РШМ и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие эффективность вакцин и результаты скрининговых программ. Было изучено более 120 полнотекстовых источников, в обзор вошли данные 27 публикаций.

**Результаты:** ВПЧ-инфицированными являются более 88% больных с инвазивным РШМ по данным большинства авторов. В этиологической структуре преобладают ВПЧ 16 (70-72%), 18 (13-15%) и 45 (5-7%) типов. Невыявление ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) при РШМ связывают, в том числе с ложноотрицательными результатами исследования. Проведен-

ный анализ литературы показал наличие взаимосвязи ВПЧ-статуса с возрастом, морфологической формой опухоли, вирусной нагрузкой, генотипом ВПЧ ВКР, наличием глубокой стромальной инвазии и метастатическим поражением лимфатических узлов. В отношении таких молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР, как вирусная нагрузка и интеграция ДНК ВПЧ, ассоциативная связь с прогностически важными клиническими показателями опухоли шейки матки – стадия заболевания, локо-регионарная распространенность опухолевого процесса, гистологический тип опухоли – остается предметом дискуссий [2].

Во многих публикациях констатируется наличие корреляционной связи ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР с таким важным фактором, влияющим на результаты лечения РШМ, как морфологическая форма опухоли. Неоднозначные выводы по наличию взаимосвязи ряда молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с основным прогностическим фактором – стадией заболевания (обусловленные как гетерогенностью выборок, использованием различных тест-систем, так и недостаточно полным учетом основных параметров ВПЧ-инфекции, прежде всего данных об интеграции вирусной ДНК), делают целесообразным дальнейшие исследования на репрезентативной группе больных с однородными диагностическими протоколами определения максимально полного спектра параметров ВПЧ ВКР. Кроме того, проведенный анализ литературы показал перспективность поиска предикторов эффективности специализированного лечения больных РШМ среди таких параметров ВПЧ-инфекции, как ВПЧ-статус, генотип ВПЧ ВКР и значимо связанный с ним физический статус вирусной ДНК [2].

Однако результаты недавних исследований указывают на возможности профилактики РШМ в условиях ограниченных ресурсов путем принятия комбинированной стратегии вакцинации и скрининга, которая доказала свою экономическую эффективность в нескольких странах с низким и средним уровнем дохода. В обновленных руководящих принципах Американского онкологического общества 2020 года рекомендуется, чтобы женщины начинали скрининг РШМ в возрасте 25 лет и проходили первичное тестирование на ВПЧ каждые 5 лет до достижения возраста 65 лет в качестве предпочтительного варианта [3].

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения прогностической ценности интеграции ДНК ВПЧ и других молекулярных параметров таких генотипов ВПЧ. Актуальность этого вопроса, по-видимому, будет возрастать со временем в ходе широкомасштабной вакцинации против ВПЧ, которая, как ожидается, снизит распространенность более агрессивных генотипов ВПЧ 16 и 18 при РШМ [4].

Недавно три крупных китайских когортных исследования показали, что у 7,5-15,5% пациентов с карциномой шейки матки были отрицательные результаты теста на ВПЧ ВКР на предыдущих образцах цитологии. Эти исследования поднимают вопрос о том, представляют ли эти отрицательные результаты ВПЧ ВКР действительно карциномы, отрицательные по ВПЧ ВКР,

или ложноотрицательные результаты теста ВПЧ ВКР из-за ограничений в тестировании образцов цитологии. Это становится все более важным вопросом с растущим стремлением использовать только тестирование ВПЧ ВКР для скрининга РШМ. В данном исследовании показывают, что отрицательный результат тестирования на ВПЧ в образцах цервико-вагинальной цитологии у женщин, у которых впоследствии была диагностирована карцинома шейки матки, можно объяснить возникновением истинно ВПЧ-отрицательных карцином у более чем половины пациенток. Эти результаты следует учитывать при разработке будущих рекомендаций по скринингу РШМ [5].

Тестирование на ВПЧ ВКР более чувствительно, чем цитология, для обнаружения РШМ и его предшественников. Однако имеются ограниченные и противоречивые данные об эффективности комбинации этих двух методов для скрининга аденокарциномы шейки матки. Это многоцентровое ретроспективное исследование изучало результаты скрининга когорты китайских пациентов, у которых впоследствии была диагностирована инвазивная аденокарцинома шейки матки, с целью определения оптимального метода скрининга аденокарциномы шейки матки. Как цитология отдельно, так и тестирование на ВПЧ ВКР отдельно показали низкую эффективность скрининга, тогда как их сочетание явно повысило эффективность первичного скрининга аденокарциномы шейки матки. Таким образом, цитология и совместное тестирование на ВПЧ ВКР могут быть наиболее эффективным методом скрининга аденокарциномы шейки матки [6].

Хотя РШМ в основном бывает вызван инфекцией ВПЧ, некоторые виды РШМ дают отрицательный результат на ВПЧ. Поскольку эти ВПЧ-отрицательные виды РШМ часто диагностируются на поздней стадии и имеют плохой прогноз, важно понимать их молекулярную патологию. Хотя в настоящее время лечение РШМ не стратифицировано на основе положительного результата теста на ВПЧ, существуют случаи ВПЧ-отрицательного РШМ, прогноз которых хуже, чем у ВПЧ-положительного РШМ. Так, сообщается, что ВПЧ-отрицательный РШМ показал худшую выживаемость, чем ВПЧ-положительный РШМ [6]. Однако следует также учитывать ложноотрицательные результаты тестов на ВПЧ, особенно те, которые возникают из-за неправильной обработки образцов. Кроме того, следует исключить метастазы в шейку матки от рака, возникшего из других органов, поскольку варианты лечения сильно различаются. Поскольку вакцины против ВПЧ стали более доступными, количество смертей от ВПЧ-положительного РШМ неуклонно снижается. Однако ожидается, что ВПЧ-отрицательный РШМ сохранится в эпоху после вакцинации, что требует интенсивных исследований канцерогенных путей и терапевтических целей [7].

Текущие оценки уровня инфицирования ВПЧ в Китае различаются в зависимости от географического региона (9,6-23,6%) с двумя возрастными пиками распространенности среди женщин в возрасте ≤20-25 лет и 50-60 лет. Наиболее часто обнаруживаемые генотипы ВПЧ среди населения Китая – ВПЧ-16, 52 и 58. В Китае

лицензированы пять вакцин против ВПЧ, а несколько других проходят клинические испытания. Хотя модельные исследования в Китае показывают, что вакцинация от ВПЧ экономически эффективна, уровень охвата населения и его внедрения относительно низок. Были реализованы различные политики для повышения осведомленности и увеличения охвата вакцинацией с долгосрочной целью искоренения РШМ в Китае [8, 9].

Для большинства генотипов ВПЧ характерна саморазрешающаяся инфекция, при этом вирус устраняется иммунной системой в течение 6–12 месяцев. Однако в случае сохранения вируса в клетках – особенно генотипов высокого онкогенного риска – возрастает вероятность интеграции вирусного генома в ДНК хозяина. Это, в свою очередь, может приводить к дестабилизации клеточного цикла, нарушению апоптоза и, в перспективе, к развитию злокачественных новообразований [10–12].

*Эпидемиология и типизация вируса папилломы человека.* ВПЧ-инфекция является одной из самых распространённых вирусных инфекций, передающихся половым путём. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в течение жизни до 80–90% сексуально активных мужчин и женщин сталкиваются с инфицированием одним или несколькими типами вируса. Наибольший пик заражаемости приходится на возрастной диапазон 15–25 лет, особенно в первые годы после начала половой жизни.

Вирус папилломы человека представляет собой гетерогенную группу, включающую более 200 генотипов, из которых около 40 поражают аногенитальный тракт. В зависимости от онкогенного потенциала, ВПЧ принято разделять на типы:

- высокого онкогенного риска (онкогенные) – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.
- низкого онкогенного риска (не онкогенные) – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54 и др.

Наиболее значимыми с точки зрения онкогенного потенциала являются типы 16 и 18, вызывающие около 70% всех случаев РШМ. Дополнительно около 20% случаев ассоциированы с типами 31, 33, 45, 52 и 58. Остальные 10% приходятся на менее распространённые, но также опасные типы, такие как 35, 39, 51, 56, 59 и 68 [13, 14].

Типы 6 и 11, в свою очередь, не обладают онкогенным потенциалом, однако ответственны примерно за 90% случаев аногенитальных бородавок, а также за респираторный папилломатоз. Географическое распределение генотипов ВПЧ может варьироваться, как и частота встречаемости различных типов в зависимости от возрастной группы и сексуального поведения населения. Это делает актуальным локальный эпидемиологический мониторинг, особенно в странах с высоким уровнем заболеваемости РШМ.

Таким образом, высокая распространённость ВПЧ, многообразие его типов и прямая связь с развитием онкологических заболеваний подчёркивают необходимость широкомасштабных профилактических программ, в первую очередь вакцинации.

*Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки.* РШМ занимает одно из ведущих мест в

структуре онкологической заболеваемости у женщин во всём мире. По данным Международного агентства по изучению рака, почти все случаи РШМ ассоциированы с персистирующей инфекцией ВПЧ, преимущественно онкогенных типов. Из них около 70% приходятся на типы ВПЧ 16 и 18, остальные – на типы 31, 33, 45, 52, 58 и другие [14, 15].

Онкогенные типы ВПЧ вызывают плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени, которые при отсутствии лечения могут прогрессировать в инвазивный рак. Ключевым моментом в развитии неоплазии является персистенция вируса, то есть его длительное присутствие в клетках эпителия без элиминации иммунной системой. Обычно инфекция устраняется в течение 6–12 месяцев, однако при персистенции вирус способен интегрироваться в геном клетки-хозяина, нарушая регуляцию клеточного цикла. Интеграция вирусного генома приводит к сверхэкспрессии онкопротеинов Е6 и Е7, которые подавляют функции опухолевых супрессоров p53 и Rb, соответственно. Это способствует неконтролируемому делению клеток, нарушению механизмов апоптоза и накоплению генетических мутаций, что, в свою очередь, ведёт к малигнизации. Медианный возраст выявления предраковых изменений шейки матки составляет примерно 10 лет после начала половой жизни, что подчёркивает долгосрочную природу прогрессии инфекции. При этом ранняя диагностика (например, с помощью ПАП-теста и ВПЧ-тестирования) позволяет выявить патологические изменения на доклиническом этапе и существенно снижает смертность от РШМ [14–16].

Также стоит отметить, что онкогенные типы ВПЧ участвуют не только в патогенезе РШМ, но и других злокачественных новообразований: рак анального канала (до 90% случаев – тип 16), рак ротоглотки, вульвы, влагалища и полового члена. Это дополнительно усиливает значимость борьбы с ВПЧ-инфекцией как с глобальной медико-социальной проблемой [15, 16].

Таким образом, наличие стойкой ВПЧ ВКР является необходимым, хотя и не единственным, условием развития РШМ. Предупреждение инфицирования через вакцинацию представляет собой эффективную стратегию первичной профилактики данного заболевания.

*Вакцинация как метод первичной профилактики против вируса папилломы человека и рака шейки матки.* Вакцинация против ВПЧ на сегодняшний день признана наиболее эффективным методом первичной профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Вакцины разрабатываются на основе вирусоподобных частиц, содержащих капсидный белок L1, не несущий вирусной ДНК, что обеспечивает безопасность и высокую иммуногенность препарата.

На рынке представлены три основные группы вакцин против ВПЧ:

- бивалентная вакцина (Cervarix) направлена на защиту от типов 16 и 18.
- четырёхвалентная вакцина (Gardasil) покрывает типы 6, 11, 16 и 18.
- девятивалентная вакцина (Gardasil 9) обеспечивает защиту от типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58.



Бивалентная и четырёхвалентная вакцины показали высокую эффективность в предотвращении инфекций и предраковых поражений, вызванных соответствующими типами ВПЧ. Девятивалентная вакцина значительно расширяет спектр защиты, охватывая до 90% случаев РШМ.

Клинические исследования и метаанализы показали, что вакцинация:

- снижает частоту инфекции ВПЧ ВКР;
- существенно уменьшает распространённость цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN 2/3);
- снижает частоту аногенитальных бородавок;
- демонстрирует выраженный эффект на уровне популяции за счёт коллективного иммунитета.

Наибольшая эффективность вакцин достигается при введении до начала половой жизни. Вакцинация рекомендуется девочкам и мальчикам в возрасте от 9 до 14 лет, а в некоторых странах также проводится в расширенных возрастных группах до 26 лет и старше.

Особое значение имеет охват вакцинацией населения обоих полов. Хотя непосредственное бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний выше у женщин, мужчины являются важным звеном в цепочке передачи инфекции. Кроме того, они также подвержены развитию рака ануса, ротоглотки и полового члена, связанных с ВПЧ.

В ряде стран наблюдается снижение частоты ВПЧ-инфекции и её осложнений спустя 10-12 лет после внедрения массовой вакцинации. Однако эксперты подчёркивают, что эффект от вакцинации проявляется не сразу, и в переходный период сохраняется необходимость в проведении программ вторичной профилактики, включая регулярный скрининг и тестирование на ВПЧ.

Таким образом, вакцинация представляет собой эффективную, научно обоснованную и безопасную стратегию первичной профилактики РШМ и других заболеваний, вызванных ВПЧ. Её широкое внедрение позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность, обусловленные ВПЧ, и имеет большое значение для общественного здравоохранения.

*Ограничения вакцинации и роль вторичной профилактики.* Максимальную эффективность вакцина демонстрирует при введении ее до начала сексуальной активности, что ограничивает защиту среди взрослых уже инфицированных вирусом.

Даже девятивалентная вакцина не покрывает все онкогенные типы ВПЧ. В мире продолжают циркулировать генотипы высокого риска, не включённые в вакцинный состав (например 35, 39, 51, 56, 59, 68), которые, хотя и реже, но также могут вызывать злокачественные трансформации. И хотя существует вероятность перекрёстной защиты за счёт антигенного сходства между типами, она не является полной.

Дополнительные ограничения включают: 1) *недостаточный охват вакцинацией*, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода; 2) *отсутствие гендерного паритета* в вакцинации (во многих странах вакцинация проводится только среди девочек); 3) *отсутствие массовых программ по ревакцинации* или контроля за титрами антител; 4) *сомнения и низкая осведомлённость населения* о важности вакцинации.

Учитывая эти факторы, вторичная профилактика продолжает играть важную роль в снижении заболеваемости и смертности от РШМ. Основными методами вторичной профилактики являются: ПАП-тест для выявления клеточной атипии; тестирование на ВПЧ для определения наличия ВПЧ ВКР; кольпоскопия и биопсия при подозрительных результатах скрининга.

Раннее выявление предраковых изменений эпителия шейки матки позволяет предотвратить развитие инвазивного рака даже в случае инфицирования ВПЧ.

Вакцинация должна рассматриваться как часть комплексного подхода к профилактике РШМ в сочетании с регулярным скринингом, просветительской работой и расширением доступа к медицинской помощи.

**Обсуждения:** Все они являются профилактическими вакцинами, разработанными для предотвращения первичной инфекции ВПЧ и последующих поражений, связанных с ВПЧ. В США 9-валентная вакцина специально одобрена для профилактики рака и предраковых заболеваний шейки матки, вульвы, влагалища, ануса, ротоглотки, головы и шеи, а также генитальных бородавок у женщин и для профилактики анального, ротоглоточного и других видов рака головы и шеи, предраковых и диспластических поражений ануса и генитальных бородавок у мужчин [17].

Различные модели показали, что вакцинация как мужчин, так и женщин более полезна для снижения инфицирования ВПЧ и заболеваемости, чем вакцинация только женщин, хотя вакцинация мужчин менее эффективна с точки зрения затрат, чем женская вакцинация [17,18]. Однако анализы экономической эффективности ограничены тем, что не включают оценку выгоды от снижения других заболеваний, вызванных ВПЧ [1], у мужчин, как обсуждалось выше, и неопределенностью относительно различных переменных, которые влияют на воздействие вакцинации мужчин. К ним относятся охват вакцинацией женщин, эффект коллективного иммунитета, диапазон включенных результатов для здоровья и влияние заболеваний, связанных с ВПЧ, на качество жизни [19, 20].

В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по иммунизации (ACIP) в США рекомендуется плановая вакцинация от ВПЧ всем женщинам и мужчинам в следующих возрастных диапазонах:

Плановая вакцинация от ВПЧ рекомендуется в возрасте от 11 до 12 лет. Ее можно вводить, начиная с 9 лет.

Для подростков и взрослых в возрасте от 13 до 26 лет, которые ранее не были вакцинированы или не завершили серию вакцинации, рекомендуется наверстывающая вакцинация.

Для взрослых в возрасте 27 лет и старше догоняющая вакцинация обычно не рекомендуется [1, 21].

Отмечается, что решение о вакцинации людей в этой возрастной группе должно приниматься на индивидуальной основе. Вероятность предшествующего воздействия типов вакцины против ВПЧ увеличивается с возрастом, и, таким образом, польза для населения и экономическая эффективность вакцинации против ВПЧ становится ниже среди пожилых пациентов [22, 23].

Рекомендации других экспертных групп для условий с ограниченными ресурсами несколько отлича-

ются. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы основной целью программ вакцинации против ВПЧ были девочки в возрасте от 9 до 14 лет, а местные программы общественного здравоохранения должны рекомендовать вакцинацию женщин старшего возраста только в том случае, если это доступно и экономически эффективно и не отвлекает ресурсы от вакцинации основной целевой группы населения или скрининга на РШМ [24, 25].

Вакцинация в более молодом возрасте также подтверждается наблюдательными исследованиями, предполагающими, что она связана с более выраженным снижением заболеваемости РШМ, чем поздняя вакцинация [26-28].

**Заключение:** ВПЧ является ведущей причиной развития РШМ, а также других аногенитальных и ротоглоточных злокачественных новообразований. Его высокая распространённость, онкогенный потенциал отдельных генотипов и способность к длительной персистенции в организме делают проблему ВПЧ-инфекции актуальной как в клинической, так и в эпидемиологической плоскости. Анализ мировой литературы свидетельствует о высокой эффективности вакцинации против ВПЧ как метода первичной профилактики РШМ. В странах с высоким охватом вакцинацией наблюдается достоверное снижение заболеваемости и смертности.

Современные вакцины против ВПЧ представляют собой эффективный и безопасный инструмент первичной профилактики. Они позволяют предотвратить инфицирование наиболее опасными типами вируса, существенно снижая риск развития предраковых и злокачественных изменений. Однако реализация полной эффективности вакцинации требует широкого охвата населения, начала иммунизации до начала половой жизни, а также гендерно-нейтрального подхода в программах вакцинации.

Ограниченность вакцинного охвата, отсутствие универсального иммунитета ко всем типам ВПЧ и невозможность лечения уже имеющихся инфекций подчёркивают необходимость комплексного подхода. В этих условиях сохраняет значимость вторичная профилактика — регулярные скрининговые обследования, направленные на раннее выявление и лечение предраковых поражений.

Таким образом, борьба с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями должна строиться на интеграции мер первичной и вторичной профилактики, а также на повышении информированности населения и медицинских работников. Только такой подход позволяет рассчитывать на устойчивое снижение заболеваемости и смертности от РШМ в глобальном масштабе.

#### Список использованных источников:

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности // Гинекология. – 2021. – Т. 23 (2). – С. 125-130 [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Vaktsinatsiya ot virusa papillomy cheloveka: dokazatel'naya baza effektivnosti i bezopasnosti // Ginekologiya. – 2021. – Т. 23 (2). – С. 125-130 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200742>
2. Mkrtchian L.S., Kiseleva V.I., Boyko B.B., Krikunova L.I., Petrov V.A., Gusarova V.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Zamulaeva I.A. Virus papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoogo riska: rasprostranennost', svyaz' s kliniko-morfologicheskimi kharakteristikami invazivnogo raka shejki matki // Res. Pract. Med. J. – 2023. – №10(4). – С. 104-118 [Mkrtchian L.S., Kiseleva V.I., Boyko B.B., Krikunova L.I., Petrov V.A., Gusarova V.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Zamulaeva I.A. Virus papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoogo riska: rasprostranennost', svyaz' s kliniko-morfologicheskimi kharakteristikami invazivnogo raka shejki matki // Res. Pract. Med. J. – 2023. – №10(4). – С. 104-118 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9>

3. 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. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Mkrtchian L., Zamulaeva I., Krikunova L., Kiseleva V., Matchuk O., Liubina L. HPV Status and Individual Characteristics of Human Papillomavirus Infection as Predictors for Clinical Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer // J. Pers. Med. – 2021. – Vol. 11(6). – Art. no. 479. <https://doi.org/10.3390/jpm11060479>
5. Tao X., Zheng B., Yin F., Zeng Z., Li Z., Griffith C.C., Luo B., Ding X., Zhou X., Zhao C. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results // Am. J. Clin. Pathol. – 2017. – Vol. 147(5). – P. 477-483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx027>
6. Xie F., Zhang L., Zhao D., Wu X., Wei M., Zhang X., Wu X., Fang H., Xu X., Yang M., Qi D. Prior cervical cytology and high-risk HPV testing results for 311 patients with invasive cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study from China's largest independent operator of pathology laboratories // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19(1). – Art. no. 962. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4614-y>
7. Yoshida H., Shiraishi K., Kato T. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13(24). – Art. no. 6351. <https://doi.org/10.3390/cancers13246351>
8. Lan Z., Zhang J., Li H., He R., Zhao Q., Yang F. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related cervical morphological results in southern Hunan Province of China, 2018-2020: Baseline measures at a tertiary institution prior to mass human papillomavirus vaccination // Front. Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1094560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094560>
9. Zhao C., Zhao Y., Li J., Li M., Shi Y., Wei L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in China // Hum. Vaccin. Immunother. – 2024. – Vol. 20(1). – Art. no. 2329450. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2329450>
10. Markowitz L.E., Unger E.R. Human papillomavirus vaccination // N. Engl. J. Med. – 2023. – Vol. 388(19). – P. 1790-1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108502>
11. Cherif A., Palmer C., Senese F., Bechini A., Salvati C., Bonanni P., Boccia S. A cost-effectiveness analysis of adult human papillomavirus vaccination strategies in Italy // Hum. Vaccin. Immunother. – 2025. – Vol. 21(1). – Art. no. 2474891. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2474891>
12. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR. – 2019. – Vol. 68(32). – P. 698-702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
13. Wei F., Georges D., Man I., Baussano I., Clifford G.M. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature // Lancet. – 2024. – Vol. 404(10451). – P. 435-444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01097-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01097-3)
14. Drolet M., Bénard É., Pérez N., Brisson M., HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. 394(10197). – P. 497-509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
15. Arbyn M., Xu L., Simoons-Smit A., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 5(5). – Art. no. CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
16. Kusters J.M.A., Schim van der Loeff M.F., Heijne J.C.M., King A.J., de Melker H.E., Heijman T., Bogaards J.A., van Benthem B.H.B., Papillomavirus Surveillance Among STI Clinic Youngsters in the Netherlands (PASSYON) Study Group. Changes in Genital Human Papillomavirus (HPV) Prevalence During 12 Years of Girls-Only Bivalent HPV Vaccination: Results From a Biennial Repeated Cross-sectional Study // J. Infect. Dis. – 2025. – Vol. 231(1). – P. e165-e176. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae455>
17. Shimabukuro T.T., Su J.R., Marquez P.L., Mba-Jonas A., Arana J.E., Cano M.V. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine // Pediatrics. – 2019. – Vol. 144(6). – Art. no. e20191791. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1791>
18. Trimble C.L., Morrow M.P., Kraynyak K.A., Shen X., Dallas M., Yan J., Edwards L., Parker R.L., Denny L., Giffear M., Brown A.S., Marozzi-Pierce K., I.A. Virus papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoogo riska: rasprostranennost', svyaz' s kliniko-morfologicheskimi kharakteristikami invazivnogo raka shejki matki // Res. Pract. Med. J. – 2023. – №10(4). – С. 104-118 [Mkrtchian L.S., Kiseleva V.I., Boyko B.B., Krikunova L.I., Petrov V.A., Gusarova V.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Zamulaeva I.A. Virus papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoogo riska: rasprostranennost', svyaz' s kliniko-morfologicheskimi kharakteristikami invazivnogo raka shejki matki // Res. Pract. Med. J. – 2023. – №10(4). – С. 104-118 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9>

- Shah D., Slager A.M., Sylvester A.J., Khan A., Broderick K.E., Juba R.J., Herring T.A., Boyer J., Lee J., Sardesai N.Y., Weiner D.B., Bagarazzi M.L. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(10008). – P. 2078-2088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00239-1)
19. Rosettie K.L., Joffe J.N., Sparks G.W., Aravkin A., Chen S., Compton K., Ewald S.B., Mathew E.B., Michael D., Pedroza Velandia P., Miller-Petrie M.B., Stafford L., Zheng P., Weaver M.R., Murray C.J.L. Cost-effectiveness of HPV vaccination in 195 countries: A meta-regression analysis // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16(12). – Art. no. e0260808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260808>
20. Balgovind P., Aung E., Shilling H., Murray G.L., Molano M., Garland S.M., Fairley C.K., Chen M.Y., Hocking J.S., Ooi C., McNulty A., McCloskey J., McNamee K., Bateson D., Owen L., Tabrizi S.N., Machalek D.A. Human Papillomavirus Prevalence Among Australian Men Aged 18-35 Years in 2015-2018 According to Vaccination Status and Sexual Orientation // *J. Infect. Dis.* – 2025. – Vol. 231(2). – P. 451-461. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae412>
21. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR*. – 2019. – Vol. 68(32). – P. 698-702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
22. Murthy N., Wodi A.P., McNally V.V., Daley M.F., Cineas S. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2024 // *MMWR*. – 2024. – Vol. 73(1). – P. 11-15. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7301a3>
23. Laprise J.F., Chesson H.W., Markowitz L.E., Drolet M., Martin D., Bénard É., Brisson M. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 172(1). – P. 22-29. <https://doi.org/10.7326/M19-1182>
24. Laprise J.F., Chesson H.W., Markowitz L.E., Drolet M., Brisson M. Cost-Effectiveness of Extending Human Papillomavirus Vaccination to Population Subgroups Older Than 26 Years Who Are at Higher Risk for Human Papillomavirus Infection in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 2025. – Vol. 178(1). – P. 50-58. <https://doi.org/10.7326/M24-0421>
25. Egemen D., Katki H.A., Chaturvedi A.K., Landy R., Cheung L.C. Variation in Human Papillomavirus Vaccination Effectiveness in the US by Age at Vaccination // *JAMA Netw. Open*. – 2022. – Vol. 5(10). – Art. no. e2238041. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38041>
26. Falcão M., Castañón A., Ndlela B., Checchi M., Soldan K., Lopez-Bernal J., Elliss-Brookes L., Sasieni P. The effects of the National HPV Vaccination Programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398(10316). – P. 2084-2092. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)
27. Lei J., Ploner A., Elfström K.M., Wang J., Roth A., Fang F., Sundström K., Dillner J., Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383(14). – P. 1340-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
28. Falcão M., Castañón A., Ndlela B., Checchi M., Soldan K., Lopez-Bernal J., Elliss-Brookes L., Sasieni P. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398(10316). – P. 2084-2092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)

## АНДАТПА

## АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ПРОБЛЕМАСЫ ЖӘНЕ ЖАТЫР МОЙНЫ ОНЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.А. Танышева<sup>1</sup>, К.Е. Берикханова<sup>2</sup>, Д.Е. Камаданова<sup>1</sup>, С.Д. Советова<sup>1</sup>, Г.А. Шегенов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>ЖМ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Адам папилломасы вирусы (HPV) – әлемде берілетін ең көп кездесетін инфекция. Онда онкогендік белсенділігі жоғары және жатыр мойны обырын дамытудың негізгі себебі болып табылады. Жатыр мойны обырын әйелдерде, әсіресе дамушы елдерде қатерлі ісік аурулары арасындағы жетекші орындардың бірін алады. HPV-нің биік таралуы және оның қатерлі ісікпен байланысы аясында профилактикалық шараларды, мысалы, вакцинацияны енгізу ерекше мәнге ие болады.

**Зерттеудің мақсаты** – жатыр мойны обырының алдын алудағы HPV вакцинациясының рөлі туралы қазіргі әдебиет деректерін зерттеу.

**Әдістері:** Зерттеу мақсатына жету үшін ғылыми жарияланымдардан, клиникалық зерттеулерден және HPV-ге арналған клиникалық зерттеулер мен жүйелік шолулар мен жатыр мойны обырының алдын-алу бойынша мәліметтерді талдау жүргізілді. 120-дан астам толық мәтіндер зерттелді, шолулар 27 жарияланымнан мәліметтерді қамтыды.

**Нәтижелері:** Көптеген эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулерді талдау HPV-аспиратталған аурулардың алдын-алу, оның ішінде жатыр мойны обырының алдын-алудағы адам папиллома вирусына қарсы вакцинацияның жоғары тиімділігін көрсетті.

**Қорытынды:** HPV вакцинациясы жатыр мойны обырының және басқа да HPV-аспиратталған аурулардың алғашқы алдын-алудың қуатты құралы болып табылады. Вакцинацияны, әсіресе жыныстық қатынас басталғанға дейін, әсіресе жасөспірімдерде Жасөспірімге дейін жатыр мойны обырының жаһандық ауырталығын едәуір азайтуға мүмкіндігі бар. Алайда, аурудың ұзақ жасырын кезеңі, скринингтік бағдарламалар маңызды болып қала береді және вакцинациямен қатар жүргізілуі керек.

**Түйінді сөздер:** адам папилломавирусы, вакцинация, қатерлі ісіктің алдын алу, жатыр мойны обыры.

## ABSTRACT

## THE PROBLEM OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND THE PREVENTION OF CERVICAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

G.A. Tanysheva<sup>1</sup>, K.E. Berikhanova<sup>2</sup>, D.E. Kamadanova<sup>1</sup>, S.D. Sovetova<sup>1</sup>, G.A. Shegenov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The human papillomavirus (HPV) is the most common infection transmitted worldwide. It has high oncogenic activity and is the main reason for the development of cervical cancer. Cervical cancer leads among cancers in women, especially in developing countries. Preventive measures, like vaccination, are of special significance in light of HPV's high prevalence and its connection with cancer.



**The study aimed to** examine current literature data on the role of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer.

**Methods:** The analyzed data were obtained from scientific publications, clinical research, and systematic reviews on HPV and cervical cancer prevention. More than 120 full-text sources were studied, of which 27 publications were included in the review.

**Results:** An analysis of numerous epidemiological and clinical studies showed the high efficiency of HPV vaccination in preventing HPV-associated diseases, including cervical cancer.

**Conclusion:** HPV vaccination is a powerful instrument of primary prevention of cervical cancer and other HPV-associated diseases. The wide implementation of vaccination, especially in adolescence before the start of sexual activity, has the potential to significantly reduce the global burden of the RSM. However, given the long latent period of disease development, screening programs remain important and should be carried out in parallel with vaccination.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV), vaccination, cancer prevention, cervical cancer.

---

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** разработка концепции, валидация результатов – Танышева Г.А., Берикханова К.Е.; административное руководство исследовательским проектом, написание рукописи – Танышева Г.А., Шегенов Г.А.; проведение исследования, написание черновика рукописи – Танышева Г.А., Камаданова Д.Е., Советова С.Д.

**Сведения об авторах:**

**Танышева Г.А. (корреспондирующий автор)** – ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. А.А. Козбагарова, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +77771535357, e-mail: gulyash1965@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9531-5950;

**Берикханова К.Е.** – MD, PhD, ассоциированный профессор, ведущий исследователь, ЧУ «Национальной лаборатории Астана» Назарбаев Университета, Астана, Республика Казахстан, тел. +77172706494, +77710229035, e-mail: kberikkhanova@nu.edu.kz, ORCID: 0000-0002-6371-9210;

**Камаданова Д.Е.** – резидент 2-курса кафедры акушерства и гинекологии им. А.А. Козбагарова, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +7 778 577 8514, e-mail: kamadanovadana7@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1877-1228;

**Советова С.Д.** – резидент 3-курса кафедры акушерства и гинекологии им. А.А. Козбагарова, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +77055740099, e-mail: smaldybekova@bk.ru, ORCID: 0009-0002-3304-1960;

**Шегенов Г.А.** – доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан, тел. +77773364242, e-mail: g\_shegenov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5560-2365.

**Адрес для корреспонденции:** Танышева Г.А., НАО «Медицинский университет Семей», улица Абая, дом 103, г. Семей 071400, Республика Казахстан.