

# ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НРV, КАК ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЙ МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВИРУС ПАПИЛЛОМА ИНДУЦИРОВАННЫМ РАКОМ ДЛЯ БУДУЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

## VACCINATION AGAINST HPV AS A FUNDAMENTAL MECHANISM FOR REDUCING PAPILLOMA VIRUS INDUCED CANCER MORBIDITY AND MORTALITY FOR THE FUTURE GENERATION UNDER MODERN CONDITIONS

**A. Chernobrovkina  
L. Ashrafyan  
N. Bashketova**

*Summary.* The brilliant German scientist Harold zur Hausen, being an obstetrician-gynecologist, microbiologist and immunologist, devoted his entire exploratory scientific life to the identification of diseases caused by various viruses. Throughout his professional life, the scientist worked to prove the hypothesis that cancers can be caused by viruses. Proving one after another the involvement of viruses, such as the DNA of the Epstein-Barr virus, adenoviruses, human papillomaviruses. Harold and his team isolated human papillomavirus type 16 (HPV-16) in 1983 and type 18 (HPV-18) in 1984. For his experiments with the search for viruses in cancer cells, Harold zur Hausen used the technique of in situ hybridization of viral DNA using a HeLa cervical tumor cell culture stored at Johns Hopkins University. HeLa cell culture — named after the first letters of the name and surname of a 31-year-old dark-skinned patient with many children, Henrietta Lacks, who died of cervical cancer and human papillomavirus type 16 was isolated from a culture of dividing cells obtained by biopsy. The viral DNA found by him in tumor cells, the expression of viral genes in tumor cells, as well as epidemiological data, made it possible to state with a high degree of probability that it is the virus that acts as an etiological factor in the development of a tumor.

*Keywords:* vaccination of children, human papillomavirus, cervical cancer, oncological diseases.

**Чернобровкина Алла Евгеньевна**

К.м.н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России; Докторант, ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
morreliah@rambler.ru

**Ашрафян Лев Андреевич**

Доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН, Заслуженный врач РФ, Заместитель директора, ФГБУ НМИЦ АГП ИМ. В.И. Кулакова  
Levaa2004@yahoo.com

**Башкетова Наталия Семёновна**

Главный государственный санитарный врач по городу Санкт-Петербургу, Руководитель, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу

*Аннотация.* Гениальный немецкий ученый Гарольда цур Хаузен, будучи акушером-гинекологом, микробиологом и иммунологом посвятил всю свою изыскательскую научную жизнь выявлению заболеваний, вызываемых различными вирусами. Всю свою профессиональную жизнь ученый работал над доказательством гипотезы о том, что онкологические заболевания могут быть вызваны вирусами. Доказывая одним за другим исследованием о причастности вирусов, таких как ДНК вируса Эпштейна-Барра, аденовирусов, вирусов папилломы человека. Гарольд и его команда в 1983 году выделили тип 16 вируса папилломы человека (ВПЧ-16), а в 1984 году тип 18 (ВПЧ-18). Для своих экспериментов с поиском вирусов в раковых клетках Гарольд цур Хаузен использовал технику гибридизации вирусной ДНК in situ, используя культуру клеток опухоли шейки матки HeLa, хранящаяся в Университете Джона Хопкинса. Культура клеток HeLa — названная по первым буквам имени и фамилии темнокожей многодетной пациентки Генриеты Лакс 31 года, которая умерла от рака шейки матки и из культуры делящихся клеток, полученной при биопсии были выделены вирус папилломы человека 16 тип. Обнаруженные им в опухолевых клетках вирусной ДНК, экспрессии вирусных генов в опухолевых клетках, а также эпидемиологические данные позволили с высокой долей вероятности утверждать, что именно вирус выступает в роли этиологического фактора развития опухоли.

«Где господствует дух науки,  
там творится великое и малыми  
средствами»

Н.И. Пирогов

**И**сследования Гарольда цур Хаузен в области ВПЧ-инфекции легли в основу понимания механизмов канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы, за что ученому в 2008 году была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины с формулировкой «За открытие вируса папилломы человека как причины цервикального рака».

С этого момента начинается «эра борьбы» с вирусом папилломы человека.

#### Что такое вирус папилломы человека?

Вирусами папилломы человека заражено 50–80% населения земли. HPV (Human Papilloma Virus — наиболее распространенная инфекция, передаваемая половым путем [3, с. 12].

Семейство *Papillomaviridae* — вирус папилломы человека, разделены по принципу нуклеотидных последовательностей на 5 родов обозначаемых греческими  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\nu$  буквами (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* и *Nupapillomavirus*), 27 видов, около 600 типов (штамов) [1, с. 15]. Для клиницистов важно знание рода HPV, чтобы понять этиологию определенной нозологии рака. Род  $\alpha$  поражает слизистые аноурогенитальной области, род  $\beta$  и  $\gamma$  тропны к ороговевающему эпителию.

Механизмы передачи: контактный, вертикальный, т.е. от матери к плоду во время прохождения им родовых путей. Пути передачи: половой, контактно — бытовой, транс плацентарный с высокой степенью контагиозности 78–85% [2, с. 1037].

Существуют несколько классификаций вирусов папилломы человека, но для клиницистов наиболее значимой и понятной для пациентов является та, которая подразделяет вирусы на их способности индуцировать неопластические процессы. Таким образом, согласно этой классификации, выделяют типы высокого онкогенного риска, среднего и низкого онкогенного риска.

**Ключевые слова:** вакцинация детей, вирус папилломы человека, рак шейки матки, онкологические заболевания.



Гарольда цур Хаузен

#### Структура и жизненный цикл HPV

Геном вируса представлен кольцевой двуспиральной ДНК небольшой протяженностью всего 8000 нуклеотидных пар. Покрывающий молекулу белковый капсид имеет три зоны протеинов класса L, которые различаются по функциональной активности. Ранняя зона — E (early), где находятся кодирующие шесть «ранних» белков: E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и формировании вирионов в инфицированных клетках эпителия. Поздняя — L (late) и регуляторная область — URR (Upstream Regulatory Region). Вирус является строго эпителиотропным, так как сначала поражает базальный слой эпителия кожи и слизистых оболочек, где происходит репликация ДНК HPV. Жизненный цикл HPV связан с дифференциацией эпителиальных клеток. В клетках других слоев вирусные частицы лишь персистируют. Стандартный механизм инфицирования ВПЧ происходит схематично выглядит так: вирус проникает через микротрещину слизистой оболочки, поражает клетки базального слоя эпителия, что приводит к локальной экспансии инфицированных клеток. При интеграции в клеточный геном

происходит размыкание кольца молекулы ДНК в области E1-E2. Как следствие разрыва — исчезновение супрессорной функции и суперэкспрессия вирусных онкогенов E6 и E7. Структурные протеины E6 и E7, определяют онкогенные свойства вируса, инактивирующие белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb, что приводит к нарушению нормального жизненного цикла клетки, предотвращению апоптоза и в дальнейшем приводит к развитию неоплазии.

Оставшаяся цепочка ДНК вируса прикрепляется к ДНК самой клетки «хозяина» и фактически становится частью ее генома.

Второй этап экспансии вирусной инфекции происходит в шиповатом слое, в тоже время вирус сталкивается с иммунным ответом именно в этом слое. Экспрессия поздних генов L1 и L2, которые отвечают за сборку капсида, наступает уже в верхнем рогом слое. С началом их генерации начинается активная сборка зрелых вирусных частиц и соответственно их выделение из клеток на поверхность слизистой. Вирус способен существовать в свободной форме — эписомальной, и интегрированной форме, это когда вирусная ДНК включена в ядерный материал клетки «хозяина». Только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации.

В норме ВПЧ инфекция находится под контролем клеточного и гуморального иммунитета. Отсутствие циркуляции вируса в крови, а изолированное накопление в эпителиальных клетках обеспечивает своего рода защиту для вируса.

### Клинические проявления

Очень часто пациенты не предъявляют никаких жалоб, и в 90% случаев заражения HPV не влечет каких-либо клинических проявлений, человек является просто носителем вируса, при этом способен его выделять и быть заразным. У вирусов широкий спектр поражения — это эпителий кожи и слизистых аноурогенитальной области, прямой кишки, конъюнктив глаз, верхних дыхательных путей, полость рта и глотки, пищевода, гортани. У женщин при осмотре у гинеколога могут быть обнаружены бессимптомные остроконечные кондиломы вульвы, влагалища и/или шейки матки, уретры.

HPV 6 и 11 типов вызывают аноурогенитальные бородавки, которые могут путать с геморроидальными узлами и полипами анальной области. HPV с 1 по 4 типов, отвечают за образование папиллом на подошвах ног и напоминают мозоль. ВПЧ 10,28, 49 типов приводят к образованию плоских бородавок, а 27 типа

к обычным бородавкам. Наибольшую опасность представляют высоко онкогенные типы HPV. Самые опасные онкогенные типы — это 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 их называют HPV высокого онкогенного риска. Уже достоверно, установлено, что 8 типов HPV высокого онкогенного риска: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, обуславливают возникновение 90% случаев рака шейки матки (РШМ), при этом более 80% случаев РШМ и 100% цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) обусловлены ВПЧ 16 и 18 типов, которые имеют самый высокий канцерогенный потенциал. Эти данные были использованы при разработке вакцин для профилактики папиллома вирусной инфекции ассоциированных с этой инфекцией заболеваний. HPV 16 типа имеет близкородственные генотипы: 31, 33, 35, 52, 58, 67. Генотип 18 также имеет близкородственные генотипы: 39, 45, 59, 68, 70, 85. Эти данные необходимо учитывать при изучении этиологической структуры циркулирующих типов HPV высокого онкогенного риска и определении перекрестного иммунитета после вакцинации против ВПЧ-инфекции [7, с. 14].

### Эпидемиология

Ущерб, наносимый вирусом папилломы человека здоровью людей во всём мире, весьма значителен. Более 5% всех зарегистрированных случаев рака в мире вызывается онкогенными вирусами папилломы человека. Папиллома вирус находят у 99% у женщин с морфологически подтверждённым диагнозом рака шейки матки, рак анального канала более — 80%, рак влагалища — более 80%, рак ротоглотки более 50%, рак полового члена — 50% [4, с. 67]. Мы можем предположить, что HPV хоть и обнаруживается у пациентов с указанными нозологиями рака, но HPV является главенствующей, но не единственной и основной причиной рака как при раке шейки матки.

Во всем мире и Российской Федерации РШМ относится к социально значимым заболеваниям. В 2019 году в РФ было зарегистрировано более 17503 [8] новых случаев, в США более 14480 случаев, заболевания. В 2019 г в России погибли от рака шейки матки 6389 женщин, в США — 4290 женщин. Заболеваемость имеет тенденцию к росту: в период 2009–2019 гг. показатели заболеваемости увеличились от 17,8 до 22,5 на 100 тыс. женского населения. За 10 лет прирост составил 24,5% среднегодовой темп прироста 2,5%.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области показатели заболеваемости РШМ несколько ниже, однако, также имеет место тенденция к росту. Неблагоприятным признаком, характеризующим социальное значение РШМ, является рост заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста.



Рис. 1

В целом по РФ за период 15 лет уровень заболеваемости РШМ женщин в возрасте 20–29 лет увеличился в 1,5 раза, 30–39 лет — 2,1 раза, 40–49 лет — 1,5 раза. Социальное значение РШМ характеризуют также показатели смертности и летальности в течение года от момента установления диагноза. Показатель одно-годовой летальности в целом по стране улучшается, в 2019 г. он составил 14% (2012 г.— 17,0%), однако в ряде регионов этот показатель имеет тенденцию к росту, в Ленинградской области в 2012 и 2019 гг. показатели составили 12,2 и 15,1% соответственно. Одной из причин высоких показателей летальности в течение года от момента установления диагноза РШМ является высокий процент выявления больных в III–IV стадиях опухолевого процесса, 32% по Санкт-Петербургу, 38% по Ленинградской области.

Учитывая ужасающую тенденцию по приросту заболеваемости, смертности от данной нозологии клиницисты и организаторы здравоохранения должны приложить максимально усилия на первичную профилактику РШМ, а именно вакцинацию против HPV, где в рамках государственных программ можно добиться убедительных и существенных результатов, о чем доказывает опыт других стран.

По данным формы 5 Государственного статистического наблюдения за 2020 г., в РФ из 85 регионов проводили вакцинацию против ВПЧ в 58 субъектах (68%). Наиболее активно вакцинация осуществлялась в Санкт-Петербурге, Московской области, Москве, Свердловской области, Новосибирской. Активная популяризация происходит в Оренбургской области, Республиках Саха, Красноярском и Алтайском Крае. Однако показатели охвата прививками на большинстве территорий оказались крайне низкими.

В 2020 году по Северо-Западному Федеральному округу (СЗФО) было зарегистрировано 284 случаев HPV, что соответствует заболеваемости 10,7 на 100000 детского населения. Вместе с тем, несмотря на абсолютные низкие значения показателей, темп роста числа зарегистрированных возрастает. Так, в 2019 году таких случаев в СЗФО было зарегистрировано 183, что соответствует росту показателя в 2020 году 55,2%.

Вероятно, низкие показатели выявления носительства HPV среди подростков не отражают истинную картину, а обусловлены недостаточной активностью при диагностике, в частности настороженностью врачей

к выявлению HPV, их профилактической нацеленностью на определение факторов риска развития злокачественных новообразований, в том числе на фоне сформированных предракowych состояний.

На фоне низкого уровня регистрируемой медицинскими организациями СЗФО распространенности носительства HPV, а также на фоне отсутствия федеральных государственных программ по проведению вакцинопрофилактики этого вируса, следует отметить, что темпы соответствующей вакцинации значительно возросли в последние годы. С 2018 по 2020 год показатель роста по охвату вакцинацией составил 187,6%.

Однако, указать, что количество привитых в округе от ВПЧ является достаточным, не представляется возможным: в 2018 году в регионах СЗФО было привито всего 580 девочек, в 2019 году — 674 девочек, в 2020 году — 1668 девочек. При этом среди всех регионов СЗФО наиболее значительная доля вакцинированных, 90,1%, в 2020 году приходилась всего на три региона: Санкт-Петербург — 65,5%, 1093 вакцинированных, Республика Карелия — 15,4%, 257 вакцинированных девочек и Республика Коми — 9,1%, 153 вакцинированных девочек. Количество проведенных от ВПЧ вакцинаций в иных регионах СЗФО при этом оставалось крайне малым.

### Мировой опыт борьбы с HPV

В 2010 году появились первые лицензированные вакцины против HPV с доказанной безопасностью и высокой иммуногенностью, которые более чем в 70% — 95% случаев позволяют предотвратить инфекцию вирусами ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Безопасность вакцины против HPV не вызывает сомнения, так как содержит только пустую оболочку вируса, и не содержит генетического материала (ДНК) вируса, т е при вакцинации не существует возможности заражения вирусом папилломы HPV. Вакцина для профилактики HPV индуцируют образование нейтрализующих антител, которые присоединяясь, к капсиду HPV и блокируют вириона в клетку хозяина (ВОЗ 2006 г.)

Процесс вакцинации детей в возрасте от 9 до 12 лет против вируса папилломы стал рутинной, и вошел с 2010 года в календарь обязательной вакцинации детей во многих европейских странах, включая Австралию, Бельгию, Канаду, Германию, Японию, Бразилию, Новую Зеландию, Норвегию, Швецию, Испанию, Швейцарию, Британию и США. По данным Всемирного банка о численности населения (World Bank definitions) представил данные, что вакцинированные дети в возрасте 10–20 лет составляли 1,1% в 84 странах, а к октябрю 2016 года этот процент составил более 40% благода-

ря реализации национальных программ против HPV. В это же время было отмечено, более 2/3 случаев (70%) возникновения новых случаев рака шейки матки были зарегистрированы в странах, где не было национальной программы вакцинации.

Появление новых лицензированных вакцин в период 2015–2016 годы задало новый темп для внедрения вакцинации против HPV на национальном уровне во многих странах.

Вакцины, лицензированные в Европейских странах это: Cervarix, Gardasil-4, Gardasil-9. По имеющимся данным за 2019 год, вакцина Gardasil-4 снижает риск развития рака шейки матки приблизительно на 70%, рак влагалища — на 96%, рак полового члена — 99%, рак прямой кишки и анальной зоны — на 77%. По предварительным прогностическим данным вакцина Gardasil-9, обладающая большим действием «перекрытия» онкогенных видов HPV снизит заболеваемость раком шейки матки на 90%.

За последние 15 лет более 80 стран в мире внедрили национальные программы вакцинации против HPV, к ним относятся страны с высоким и средним уровнем доходов.

На сегодняшний день в 2020 году 40 миллионов девочек вакцинировано при поддержке фонда Gavi (аббр. от англ. Global Alliance for Vaccines and Immunisation — глобальный альянс по вакцинам и иммунизации) по всему миру.

Серьезным остается тот момент, что в странах с доходом ниже среднего и низким доходом, где потребность крайне велика, из-за высокой заболеваемости на сегодняшний день доступность вакцинации без национальной программы стала невозможной.

Вакцинация предположительно является эффективной на 15 лет. Исследования доказывают, что у женщин, прошедших вакцинацию 15 лет назад, все еще наблюдается уровень антител, защищающий от вируса. Специалисты предвещают, что вакцина обеспечит защиту еще на долгие годы; возможно, и на всю жизнь.

Вакцинация против вируса папилломы важна для предотвращения раковых заболеваний. Видя, какими темпами, происходит внедрение вакцинации против HPV в регионах, становится понятным какие декларативные меры необходимо предпринять в реализации данного направления профилактики рака, вызываемого ВПЧ.

Внесение в календарь обязательной вакцинации, разработка программы массовой вакцинации против HPV, информационная работа со специалистами и на-

селением по данному направлению должна стать в ближайшие годы, как инструмент к снижению заболеваемости и смертности от нозологий рака, вызываемых ВПЧ.

### Заключение

Убедительные результаты снижения смертности от рака, вызванного HPV, могут служить аргументом о включении вакцинации против HPV в календарь постоянных прививок.

Необходима государственная гарантия для поддержания программы вакцинации. В долгосрочной перспективе необходима работа по обеспечению устойчивой структуры финансирования государства, возможно при участии международной финансовой поддержки, благотворительных фондов, а также укрепления системы здравоохранения по этому вопросу и программ иммунизации.

На сегодняшний день проводятся рандомизированные контролируемые исследования для оценки имму-

ногенности и эффективности от одной дозы вакцины и в случае успеха, это послужит большим клиническим успехом в продвижении данного вида вакцинации (5,6).

При использовании 1 дозы вакцины экономическая и организационная выгода очевидна и снизится за счет доказанной эффективности даже однократного введения и как следствие удешевит логистику и организацию введения однократной вакцины. Станет простым механизмом иммунизации конкретно в определенные школьные дни, «дни здоровья», например, или расширить школьные возрастные категории.

В краткосрочной перспективе, если доступность одной дозы вакцины против HPV станет доступна в РФ, то это существенно решит некоторые препятствия, такие как страх родителей перед вакцинацией детей, низкая информированность, стоимость вакцины. Режим введения однократной вакцины должен помочь преодолеть ряд препятствий в настоящее время в РФ и ускорить темпы внедрения на национальном уровне в паспорт иммунизации подростков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation / A.J. Scarth, M.R. Patterson, E.L. Morgan et al. // *J Gen Virol.* 2021. Vol. 102. № 3. P. 1–28.
2. Molecular mechanisms underlying increased radiosensitivity in human papillomavirus — associated oropharyngeal squamous cell carcinoma / H. Wang, B. Wang, J. Wei et al. // *Int J Biol Sci.* 2020. № 16. P. 1035–1043.
3. Sande M. Human papillomavirus vaccinations matter! / M. Sande, M. Loeff // *Lancet Infect Dis.* 2021. № 21. P. 1341–1342.
4. McMullen C. Evolving role of human papillomavirus as a clinically significant biomarker in head and neck squamous cell carcinoma / C. McMullen, C. Chung, J. Hernandez-Prera // *Expert Rev Mol Diagn.* 2019. № 19. P. 63–70.
5. ClinicalTrials.gov. A dose reduction immunobridging and safety study of two HPV vaccines in Tanzanian girls (DoRIS); 2017.
6. World Health Organization. Africa Vaccination Week; 2017. <<http://www.african-vaccination-week.afro.who.int/en/>> [accessed 31 July].
7. HPV Vaccine Promotion: The church as an agent of change / A. Lahijani, A. King, M. Gullatte et al. // *Soc Sci Med.* 2021. № 268. P. 1–19.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 239 с.

© Чернобровкина Алла Евгеньевна ( morreliah@rambler.ru ),  
Ашрафян Лев Андреевич ( Levaa2004@yahoo.com ), Башкетова Наталия Семёновна.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»