

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

Роль вирусов папилломы человека при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе: эпидемиологические и клинические аспекты

Д.В. Холопов¹, Л.В. Лялина^{2,3}, Э.Э. Топузов^{3,4}, Д.А. Алексеева^{3,4}

¹Центр амбулаторной онкологической помощи, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А;

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

Контакты: Дмитрий Вячеславович Холопов Xolopov.D.V@yandex.ru

За последние 10 лет число случаев рака гортани в мире увеличилось на 23 %. Заболеваемость раком гортани и связанная с ним смертность в последние годы не имеют статистически значимых тенденций к снижению. Основными факторами риска возникновения карциномы гортани являются курение табака, употребление алкоголя, инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ), рецидивирующий респираторный папилломатоз и генетическая предрасположенность.

Цель работы – оценка уровня распространенности и определение роли ВПЧ в этиологии и клиническом течении рака гортани и рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Проведен анализ доступных источников литературы, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и eLibrary. Для написания обзора использованы результаты 59 из 584 найденных научных исследований. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани при раке гортани варьируется, что связано с географическим положением страны, в которой проведено исследование. Распространенность этих вирусов в опухолевой ткани варьирует от 2,7 до 62,6 %. Вирус папилломы человека 16-го генотипа чаще выявляется у женщин 31–40 лет и в основном локализуется в области голосовой щели. Вирусы папилломы человека 6-го и 11-го генотипов способствуют развитию рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани и выявляются в 0–87,5 % случаев. Сообщается, что у пациентов с ВПЧ-положительными неоплазиями гортани наблюдается лучший ответ на лучевую терапию и более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых этот вирус не выявлен. По другим сведениям, такой зависимости от ВПЧ-статуса не выявлено. В странах, где на национальном уровне внедрены программы вакцинации против ВПЧ-инфекции, зафиксировано значительное снижение заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом.

Распространенность ВПЧ при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе варьируется. Роль этих вирусов в канцерогенезе окончательно не выяснена. Клиническое течение карциномы гортани, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, более благоприятное, чем не связанное с ней, однако это требует подтверждения. Важна оценка результатов внедрения программ вакцинации против ВПЧ и его влияния на уровень заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом и раком гортани.

Ключевые слова: рак гортани, вирусы папилломы человека, рецидивирующий респираторный папилломатоз, выживаемость

Для цитирования: Холопов Д.В., Лялина Л.В., Топузов Э.Э., Алексеева Д.А. Роль вирусов папилломы человека при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе: эпидемиологические и клинические аспекты. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):76–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

The role of human papillomavirus in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis: epidemiological and clinical aspects

D.V. Kholopov¹, L.V. Lyalina^{2,3}, E.E. Topuzov^{3,4}, D.A. Alekseeva^{3,4}

¹Outpatient Oncological Care Center of the City Polyclinic No. 109; Lit. A, Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192283, Russia;

²Institute Pasteur, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; 14 Mira St., Saint Petersburg 197101, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

⁴City clinical Oncological dispensary, 3/5 2nd Berezovaya Alley, Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Kholopov Xolopov.D.V@yandex.ru

In the recent decade, the number of laryngeal cancer cases increased worldwide by 23 %. Currently, laryngeal cancer morbidity and associated mortality do not show statistically significant trends toward a decrease. The main risk factors for laryngeal carcinoma are smoking, alcohol consumption, human papilloma virus (HPV) infection, recurrent respiratory papillomatosis, and genetic predisposition.

Aim. To evaluate the incidence and role of HPV in etiology and clinical course of laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis.

Analysis of the available literature sources published in the Medline, Pubmed, and eLibrary databases was performed. The review is based on 59 of 584 identified scientific studies. Frequency of HPV detection in laryngeal cancer tumor tissue varies and is associated with the studied country's geographical location. The incidence of these viruses in tumor tissue varies between 2.7 and 62.6 %. Genotype 16 human papilloma virus is more common in women between the ages of 31 and 40 years and is mostly located near the glottic aperture. Genotype 6 and 11 human papilloma viruses promote development of recurrent respiratory papillomatosis of the larynx and are detected in 0–87.5 % of cases. It is noted that in patients with HPV-positive neoplasms of the larynx, better response to radiation therapy and higher survival rates are observed compared to patients without the virus. In countries where national programs of vaccination against HPV infection have been implemented, a significant decrease in the incidence of recurrent respiratory papillomatosis is observed.

The incidence of HPV in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis varies. The role of these viruses in carcinogenesis has not yet been fully understood. Clinical course of HPV-associated laryngeal carcinoma is more favorable than HPV-free laryngeal carcinoma, however, this statement requires further confirmation. Evaluation of the results of programs of vaccination against HPV and their effect on recurrent respiratory papillomatosis and laryngeal cancer morbidity is important.

Keywords: laryngeal cancer, human papillomavirus, recurrent respiratory papillomatosis, survival rate

For citation: Kholopov D.V., Lyalina L.V., Topuzov E.E., Alekseeva D.A. The role of human papillomavirus in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis: epidemiological and clinical aspects. *Opukhli golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):76–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

Введение

В последние годы заболеваемость раком головы и шеи во всем мире увеличилась и, по прогнозам, будет продолжать расти. Чаще всего эта патология встречается в беднейших слоях населения. Особое внимание привлекает рак гортани. В последние 10 лет число случаев данной неоплазии увеличилось на 23 %, однако в странах с более высоким социально-демографическим индексом стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости снизились [1]. В 2009–2014 гг. в РФ доля карциномы глотки и гортани в структуре всех злокачественных новообразований (ЗНО) составила 22,2 % [2].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость раком гортани и смертность от него имеют гендерные и возрастные

особенности. Так, в Китае с 1990 по 2019 г. стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости данной патологией среди мужского населения увеличился на 1,3 (с 1,1 до 1,5 случая на 100 тыс. населения), а среди женского снизился на 0,5 % (с 0,1 до 0 случаев на 100 тыс. населения). При этом стандартизованный показатель смертности уменьшился среди мужчин и женщин на 0,9 (с 1,1 до 0,6 случая на 100 тыс. населения) и 2,2 % (с 2,8 до 1,7 на 100 тыс. населения) соответственно. Заболеваемость раком гортани и смертность в связи с ним выше у пациентов старше 50 лет (больше всего у пациентов 85–89 лет). Ожидается, что уровень заболеваемости этой патологией в Китае продолжит расти, а показатели смертности – снижаться [3]. С 1986 по 2018 г. в США доля мужчин среди заболевших раком гортани составила 80,4 %. В целом за исследуемый

период уровни заболеваемости раком гортани и связанной с ним смертности у представителей обоих полов снизились на 55 (с 5 до 2,26 случая на 100 тыс. населения) и 43 % (с 1,59 до 0,89 на 100 тыс. населения) соответственно; также отмечены уменьшение на 40 % частоты встречаемости локализованных форм данной патологии и преимущество поражение голосовой щели [4].

В РФ отмечены схожие гендерные различия и тенденции в динамике эпидемиологических показателей рака гортани. В 2022 г. в России соотношение мужчин и женщин с данным ЗНО составило примерно 10:1, при этом среди мужского населения зарегистрированы 5792 случая этой патологии (2,1 % всех ЗНО у мужчин), а среди женского – 576 (0,2 % всех ЗНО у женщин). С 2012 по 2022 г. в РФ стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани среди мужчин снизился на 11,1 %, а среди женщин увеличился на 35,5 %: 5,39 и 0,40 случая на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. В 2022 г. в России средний возраст заболевших составил 64 года у мужчин и 63 года у женщин. В 2022 г. максимальный уровень заболеваемости раком гортани среди мужского населения зарегистрирован в возрастной группе 65–69 лет, среди женского – 75–79 лет (36,66 и 1,96 случая на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно). С 2012 г. по 2022 г. в РФ число смертельных исходов среди мужского населения снизилось на 20,5 (с 4082 до 3244 случаев), а среди женского увеличилось на 15,1 % (с 252 до 290 случаев).

В 2022 г. в России показатель смертности от ЗНО гортани среди мужчин снизился на 20,4 (4,75 случая на 100 тыс. мужского населения), а среди женщин увеличился на 16,8 % (0,37 случая на 100 тыс. женского населения) [5]. С 2011 по 2020 г. в Северо-Западном федеральном округе РФ показатели заболеваемости раком гортани среди мужчин варьировали от 7,68 в 2018 г. до 12,59 в 2016 г. на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин в отдельных областях отмечены периоды статистически значимого снижения и повышения заболеваемости. Так, в Санкт-Петербурге данные показатели уменьшились с 1,18 случая в 2011 г. до 0,44 случая в 2018 г. с повторным ростом уровня заболеваемости к 2020 г. до 0,95 случая на 100 тыс. женского населения. При этом опухолевый процесс III–IV стадии выявлен примерно в 48 % случаев. В периоды 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг. наибольшую долю умерших от рака гортани среди населения обоего пола составили пациенты 60–69 лет. При этом наблюдались незначительное снижение показателя смертности среди мужчин (с 23,49 до 18,82 случая на 100 тыс. мужского населения) и статистически значимое его снижение среди женщин (с 1,65 до 0,75 случая на 100 тыс. женского населения) [6].

Эпидемиологические показатели могут свидетельствовать о появлении новых механизмов возникновения и распространения рака гортани, оказывающих негативное влияние на женское население.

Факторы риска развития рака гортани

В настоящее время существует множество факторов, влияющих на канцерогенез опухолей гортани, в первую очередь плоскоклеточного рака. Курение табака является наиболее значимым фактором риска возникновения карциномы гортани, особенно когда оно сочетается с употреблением алкоголя. Кроме того, Международное агентство по изучению рака (МАИР) отнесло опий к канцерогенным агентам при его курении или употреблении внутрь в различных формах. В последнее время наблюдается высокая частота заражения вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях гортани, в том числе при сочетании с другими инфекциями (вирусы иммунодефицита человека и Эпштейна–Барр). Сообщается о канцерогенной роли гербицида оранжа, *Helicobacter pylori* при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, жевания орехов арека (бетеля), употребления марихуаны, нарушения диеты, недостатка витаминов, воздействия загрязнения воздуха и лучевой терапии, а также генетической предрасположенности к возникновению ЗНО [7].

По данным МАИР, к злокачественным опухолям головы и шеи, ассоциированным с ВПЧ, относят рак полости рта, миндалин, рото-, гортаноглотки и гортани [8]. В большинстве случаев папилломавирусная инфекция (ПВИ) характеризуется латентным течением, а поражение клинически проявляется в виде бородавок. Вирусы папилломы человека 6-го и 11-го генотипов обладают низким канцерогенным риском и обычно сопровождаются образованием кондилом и предраковых поражений низкой степени злокачественности, а вирусы 16-го и 18-го генотипов относятся к группе высокого канцерогенного риска, поскольку вызывают внутриэпителиальные поражения высокой степени тяжести, которые прогрессируют до ЗНО. Вирус сам по себе не вызывает рак. Для индуцирования канцерогенеза необходимо кроме воздействия триггеров, описанных выше, наличие дефицита фолиевой кислоты, воздействия ультрафиолетового излучения, иммуносупрессии или беременности [9]. В связи с этим факторами риска развития рака гортани можно считать также курение кальяна, низкий стоматологический статус, положительный ВПЧ-статус в анамнезе, 5 и более половых партнеров на протяжении жизни.

Папилломавирусная инфекция выявляется у пациентов с раком полости рта и глотки в 75,7 % случаев, у пациентов с раком гортани – в 25 % [10]. При этом существуют данные, что у курильщиков табака при карциноме гортани содержится транскрипционно более активный ВПЧ, который может выступать в качестве фактора риска или действовать синергически с другими генотипами ПВИ [11]. Агентами, провоцирующими возникновение рака гортани, также являются профес-

сиональные факторы, ларингофарингеальный рефлюкс и генетические нарушения. В последнее время в различных исследованиях сообщается о значительном снижении доли злоупотребляющих алкоголем и курильщиков среди молодого населения с ЗНО гортани, что подтверждает предположение о более высокой распространенности хромосомных аномалий, предрасполагающих к ЗНО в этой возрастной группе. Так, развитие рака гортани у детей тесно связано с генетическими синдромами, сопровождающимися нарушениями системы репарации ДНК [12].

Распространенность вирусов папилломы человека при раке гортани

Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани при раке гортани вариабельна. Некоторые специалисты объясняют это географическим положением страны, в которой проведено исследование, но не методом выявления вируса [13–14]. Общая распространенность ВПЧ при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет около 36 %. В опухолевой ткани эти вирусы чаще выявляют в Северной и Южной Америке (40 % случаев), реже – в Азии (38,6 % случаев), Европе (32 % случаев) и других регионах планеты (30,5 % случаев). Распространенность ВПЧ значительно выше при орофарингеальной карциноме (48,5 % случаев), чем при раке полости рта (32,5 % случаев) и гортани (30,7 % случаев) [15]. При плоскоклеточной карциноме гортани ВПЧ 16-го генотипа встречается примерно в 69 % случаев, а ВПЧ 18-го – в 17 %. При плоскоклеточном раке головы и шеи другие онкогенные типы ВПЧ выявляются редко [16]. Согласно другим данным распространенность ВПЧ 16-го генотипа в опухолевой ткани при раке гортани варьирует от 2,7 до 46,9 %, при этом чаще поражается голосовая щель, реже – надгортанник и другие отделы гортани [17].

В нескольких метаанализах сообщается, что у китайских пациентов с ЗНО гортани частота инфицирования ВПЧ составляет 32 %, при этом сочетание ВПЧ 16-го и 18-го генотипов наблюдается в 30 % случаев, 6-го и 11-го – в 12 %. Отмечается, что распространенность ВПЧ у китайцев, больных раком гортани, выше, чем за пределами страны, и сохраняется на относительно высоком уровне с тенденцией к увеличению [18, 19]. По другим сведениям, при наиболее частом выявлении ВПЧ 16-го генотипа в опухолевой ткани его встречаемость в целом составляет всего около 20 % [20]. Некоторые авторы отмечают, что при невысокой распространенности ПВИ среди больных плоскоклеточным раком гортани (19,2 % случаев) выявляемость ВПЧ низкого и высокого канцерогенных рисков составляет 11,5 и 7,7 % соответственно [21]. При изучении наличия этих вирусов в опухолевой ткани пациентов Северного Китая положительный ВПЧ-статус выявлен в 62,6 % случаев, в Центральном

Китае – в 31,2 % (с наибольшей распространенностью ВПЧ 18-го генотипа) [22, 23].

Наиболее высокая встречаемость ВПЧ 16-го и 18-го генотипов отмечается у пациентов 31–40 лет (40 % случаев). У больных старше 50 лет эти генотипы выявлены в 3,3 % случаев. Вирусы папилломы человека чаще встречаются у женщин (50 % случаев), чем у мужчин (12,5 % случаев). Отмечается, что положительный ВПЧ-статус чаще наблюдается у больных раком гортани I стадии, чем у больных с заболеванием III стадии: в 40 и 17,4 % случаев соответственно [11]. Полагают, что носительство ВПЧ 16-го и 18-го генотипов определяет более обширную распространенность опухолевого процесса (надгортанник, голосовые складки, подголосовой отдел гортани, трахея, легкое и т. д.). При этом коинфицирование ВПЧ и вирусом Эпштейна–Барр не исключает возможную связь между их малигнизацией и персистенцией. Отсутствие же данных вирусов может свидетельствовать о наличии других факторов, индуцирующих канцерогенез [24].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз и вирусы папилломы человека

Вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска, главным образом ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, локализующиеся в области головы и шеи, вызывают доброкачественные поражения слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, такие как инвертированные папилломы полости носа и околоносовых пазух, папилломатоз гортани, трахеи и бронхов, которые при длительном рецидивирующем течении обладают потенциалом злокачественной трансформации [25, 26]. При клинко-морфологическом обследовании пациентов с папилломатозом гортани в 50 % случаев выявляют предопухолевые изменения слизистой, в 16,7 % случаев диагностируют рак гортани I–II стадии [27]. Результаты недавних исследований показали геномное сходство между ВПЧ 6-го/11-го и 16-го генотипов в гене *E7*, что может указывать на общие механизмы их участия в вирусном канцерогенезе. При этом частота моно- или коинфекций ВПЧ 6-го и 11-го генотипов при раке гортани варьирует от 0 до 87,5 % случаев [28]. Различают ювенильный респираторный и рецидивирующий респираторный (РРП) папилломатозы взрослых. Передача ВПЧ новорожденному возможна как при родах, так и трансплацентарно, что служит причиной развития фарингеального папилломатоза. С целью снижения риска внутриутробного инфицирования ВПЧ при ведении родов через естественные родовые пути у пациенток с ВПЧ рекомендуется избегать продолжительности родов более 9 ч и безводного промежутка более 6 ч (независимо от метода родоразрешения) [29].

Особенно высокий риск инфицирования ВПЧ 6-го и 11-го генотипов как у детей, так и у взрослых,

возникает при генетической предрасположенности или первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях. Респираторные папилломы в основном локализируются в гортани, но также могут возникнуть в трахее (17 % случаев) и легком (5 % случаев). Особенностью клинического течения заболевания у детей является его склонность к частому рецидивированию. При этом следует еще раз подчеркнуть, что респираторный папилломатоз характеризуется высоким риском злокачественной трансформации [30]. Согласно результатам исследований распространенность РРП среди детей в различных странах мира варьирует от 0,30 до 3,9 случая на 100 тыс. населения с наименьшими показателями в Южной Корее и максимальными в Южной Африке (с наибольшим уровнем заболеваемости в возрастной группе 5–9 лет). Считается, что ювенильная форма заболевания более агрессивна и склонна к частым рецидивам, при этом не менее 50 % пациентов необходимо многократное хирургическое лечение [31]. Клиническое течение РРП варьирует от спонтанного исчезновения папиллом до быстрой прогрессии заболевания, вплоть до обструкции дыхательных путей или возникновения злокачественного опухолевого процесса. Считается, что ВПЧ 11-го генотипа приводит к более агрессивному течению заболевания, чем ВПЧ 6-го генотипа, и характеризуется более высокой степенью распространенности с вовлечением нижних дыхательных путей [32].

По оценкам специалистов, заболеваемость РРП взрослых мужчин и женщин составляет около 1,8 случая на 100 тыс. населения, средний возраст установления диагноза — 37 лет. Дебют заболевания обычно совпадает с периодом инфицирования ВПЧ 6-го генотипа половым путем. Считается, что пациенты с РРП имеют значительно большее число половых партнеров в течение жизни и привычку курения [33]. В отличие от детей, когда инфицирование ВПЧ происходит вертикальным путем, у взрослых основным способом передачи этих вирусов является оральный секс. В противоположность этому в исследовании, проведенном в Иране, сообщается, что ВПЧ не был обнаружен ни в одном из образцов здоровых людей и пациентов с раком гортани. Это объясняется редкостью нетрадиционного сексуального поведения в этой стране, что значительно снижает риск инфицирования ВПЧ [34]. Тем не менее возникновение РРП вызывают и другие факторы, только присутствие вируса на слизистой оболочке не обязательно приводит к ВПЧ-ассоциированному заболеванию. Еще одним способом инфицирования ПВИ с последующим возникновением РРП является воздействие лазерного дыма с взвесью в нем ВПЧ при хирургическом лечении пациентов; однако, по некоторым данным, уровень вирусной нагрузки в дыме слишком мал, чтобы вызвать заболевание [35].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз у взрослых характеризуется одиночными поражениями

гортани или нижних дыхательных путей. Для лечения этой формы заболевания также требуются частые инвазивные вмешательства, однако с лучшим клиническим ответом по сравнению с ювенильным РРП. Отмечается, что папилломатозные разрастания в трахее и бронхах у взрослых чаще подвергаются злокачественной трансформации. В связи с этим особое значение имеют регулярное наблюдение за пациентами и ВПЧ-диагностика для выделения групп риска возможной малигнизации опухолевого процесса [36, 37].

Влияние статуса вирусов папилломы человека на клиническое течение заболевания и выживаемость пациентов при раке гортани

В последнее время появляется все больше данных о влиянии ПВИ на клиническое течение ВПЧ-ассоциированных ЗНО. Во всем мире 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет в среднем 50 %, при этом наихудшие показатели отмечаются при опухолях гортаноглотки [1]. В ходе наблюдения в течение 76 мес за пациентами с раком гортани общая и безрецидивная выживаемость составила 66 и 50 % соответственно; на поздних стадиях заболевания данные показатели аналогично другим локализациям были ниже [38]. При этом во многих ретроспективных исследованиях отмечается, что ВПЧ-положительные неоплазии полости рта, ротоглотки и гортани лучше отвечают на лучевую терапию, чем ВПЧ-отрицательные [39]. Сообщается, что у пациентов с ЗНО гортани, ассоциированными с ПВИ, наблюдаются более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости. Так, указывается, что наличие ВПЧ в опухолевой ткани является благоприятным фактором для прогноза 3-летней общей выживаемости, тогда как статистически значимой разницы для 5- и 10-летней выживаемости не выявлено [40–42]. Доля пациентов с данным типом опухоли и 5-летней общей выживаемостью составляет около 60 % [43]. Эти результаты также можно связать с тем, что больные раком гортани с ВПЧ-положительным статусом моложе и у них в основном наблюдается заболевание ранних стадий по сравнению с больными с отрицательным ВПЧ-статусом, а это фактор благоприятного клинического течения опухолевого процесса [44]. По другим сведениям, выживаемость пациентов с ВПЧ-положительным раком гортани значимо не отличается от продолжительности жизни пациентов с ВПЧ-отрицательной карциномой, ассоциированной с курением или употреблением алкоголя [45, 46]. Таким образом, по мнению специалистов, обнаружение ВПЧ в опухолевой ткани гортани имеет ограниченное значение для оценки его влияния на клиническое течение заболевания. Причиной этого является то, что наличие ДНК вируса в опухолевой ткани не дает достаточных доказательств возникновения канцерогенеза, индуцированного ВПЧ, вследствие чего для определения его онкогенной

активности предлагается дополнительно исследовать биомаркеры, включая фрагменты матричной РНК, p16 и гены E6/E7 [47–49].

Вакцинация против вирусов папилломы человека как первичная профилактика рецидивирующего респираторного папилломатоза и рака гортани

В настоящее время около 110 стран ввели программы вакцинации против ВПЧ для профилактики ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и ЗНО. В подавляющем большинстве это государства с высоким уровнем экономического развития. В мире зарегистрированы 3 типа вакцин: бивалентные вакцины против ВПЧ 16-го и 18-го генотипов, квадживалентные (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го генотипов) и девятивалентные (против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го генотипов) [50]. Результаты вакцинации против поверхностного белка L1 различных генотипов ВПЧ, направленной на профилактику карциномы шейки матки, оказались положительными. Эта мера дает возможность предотвращать первичное инфицирование вирусом в течение 5 лет, а также персистирующую инфекцию и заболевания, вызванные ПВИ [51].

В 2007 г. в Австралии после внесения в национальный календарь прививок вакцины против ВПЧ началась первичная профилактика рака шейки матки. Эта программа включала вакцинацию против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го генотипов для женского населения возрастной группы 12–26 лет. В результате этой масштабной профилактической работы существенно уменьшилось число случаев заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, вследствие чего за счет устранения материнского источника ПВИ выявлено снижение уровня заболеваемости ювенильным РРП с 0,16 случая в 2012 г. до 0,022 случая на 100 тыс. населения в 2016 г. [52]. Устойчивое уменьшение числа новых случаев РРП в Австралии отражает высокую эффективность вакцинации против ВПЧ среди женщин детородного возраста. С 2017 г. в этой стране не было зарегистрировано ни одного случая ювенильного РРП [53]. Подобная тенденция наблюдалась и в США: после начала национальной программы вакцинации против ПВИ в период с 2004–2005 по 2012–2013 гг. выявлено снижение заболеваемости РРП детей с 2,0 до 0,5 случая на 100 тыс. детского населения [54].

Широкое внедрение программ вакцинации против ВПЧ в подростковом возрасте в экономически развитых странах привело к значительному снижению заболеваемости аногенитальными бородавками, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки [55]. В результате в 2020 г. Всемирная организация

здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала включить вакцины против ВПЧ в национальные программы иммунизации, запланировав к 2030 г. во всех странах мира 90-процентный уровень вакцинации против ВПЧ среди девочек, 70-процентный охват скринингом и 90-процентный показатель вакцинации против рака шейки матки [56]. Однако для государств с низким уровнем дохода, которые по экономическим причинам не могут себе позволить вакцинировать население против ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, проблема РРП остается актуальной, так как для достижения поставленных целей необходимо проводить иммунизацию с помощью квадживалентной или девятивалентной вакцины. Особенно это касается развивающихся стран Африки, расположенных к югу от Сахары, в которых это заболевание встречается наиболее часто [57].

Таким образом, из-за роста заболеваемости ВПЧ-ассоциированными неоплазиями для лечения рака головы и шеи, связанного с ПВИ, актуальными становятся разработка и использование терапевтических вакцин, предназначенных для развития клеточного иммунитета против мутировавших клеток. В настоящее время такие вакцины могут также рассматриваться как вариант деинтенсификации лечения ЗНО головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ [58].

К 2020 г. 107 (55 %) из 194 государств – членов ВОЗ начали проводить вакцинацию против ВПЧ. Из них только в 5 (6 %) странах иммунизация составила 90 % запланированной, в 22 (21 %) государствах этот показатель оказался равен 75 % и более, в 35 (40 %) – 50 % и менее [59]. В связи с этим следует отметить, что даже при масштабной вакцинации против ВПЧ из-за длительного латентного периода между инфицированием и развитием различных ВПЧ-ассоциированных неоплазий, в том числе РРП и ЗНО гортани, эффект от иммунизации не будет заметен еще в течение 20–30 лет.

Заключение

Распространенность ВПЧ при раке гортани и РРП переменна и зависит в первую очередь от географического положения страны, в которой проводили исследование, и гендерно-возрастных особенностей пациентов. В связи с многофакторной этиологией данных заболеваний роль ПВИ в их этиопатогенезе окончательно не выяснена. Однако есть основания предполагать, что клиническое течение ВПЧ-ассоциированной карциномы гортани, как и рака ротоглотки, имеет особенности и требует дополнительного изучения. Также необходимо проанализировать результаты внедрения национальных программ вакцинации против ВПЧ и определить его влияние на уровень заболеваемости РРП, а в отдаленной перспективе, возможно, и рака гортани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gormley M., Creaney G., Schache A. et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 2022;233(9):780–6. DOI: 10.1038/s41415-022-5166-x
- Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В. и др. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине* 2016;3(1):66–78. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
Kostin A.A., Starinsky V.V., Samsonov Yu.V. et al. Analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with the human papillomavirus. *Issledovaniya i praktika v medicene = Research and Practice in Medicine* 2016;3(1):66–78. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
- Ye E., Huang J., Wang J. et al. Trend and projection of larynx cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2044: a Bayesian age-period-cohort modeling study. *Cancer Med* 2023;12(15):16517–30. DOI: 10.1002/cam4.6239
- Divakar P., Davies L. Trends in incidence and mortality of larynx cancer in the US. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(1):34–41. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.3636
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. et al. Moscow: P. Hertsen MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
- Холопов Д.В., Лялина Л.В., Хижа В.В. и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе России: заболеваемость, смертность, вакцинопрофилактика. *Здоровье населения и среда обитания* 2022;30(8):73–81. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81
Kholopov D.V., Lyalina L.V., Khizha V.V. et al. Malignant neoplasms associated with human papillomavirus infection in the Northwestern Federal District of Russia: morbidity, mortality, vaccination. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Habitat* 2022;30(8):73–81. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81
- Liberale C., Soloperto D., Marchioni A. et al. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12913. DOI: 10.3390/ijms241612913
- Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. World cancer report: cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer, 2020;596. Available at: <https://www.iccpportal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>.
- Luria L., Cardoza-Favarato G. Human papillomavirus. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>.
- Белякова Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования. *Анализ риска здоровью* 2022;1:72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07
Belyakova E.N. Clinical and epidemiological profile and risk factors causing hpv-associated head and neck cancer in Russia: results of a selected study. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis* 2022;1:72–80. (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng
- Ghosh S., Kumar S., Chaudhary R. et al. High-risk human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the larynx: a study from a tertiary care center in North India. *Cureus* 2023;15(2):e34760. DOI: 10.7759/cureus.34760
- Jerome R.L., Babak S., Stéphane H. Laryngeal cancers in paediatric and young adult patients: epidemiology, biology and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;30(2):145–53. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000766
- Shaikh M.H., McMillan N.A., Johnson N.W. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: a critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015;39(6):923–38. DOI: 10.1016/j.canep.2015.09.013
- Gama R.R., Carvalho A.L., Longatto F.A. et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2016;126(4):885–93. DOI: 10.1002/lary.25738
- Liu H., Li J., Diao M. et al. Statistical analysis of human papillomavirus in a subset of upper aerodigestive tract tumors. *J Med Virol* 2013;85(10):1775–85. DOI: 10.1002/jmv.23662
- Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–75. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
- Rees L., Birchall M., Bailey M. et al. A systematic review of case-control studies of human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29(4):301–6. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00841.x
- Zhang C., Deng Z., Chen Y. et al. Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(2):295–303. DOI: 10.1007/s00405-014-3345-3
- Zhang C., Deng Z., Chen Y. et al. Infection rate of human papillomavirus and its association with laryngeal cancer in Chinese: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94(16):1245–51.
- Li X., Gao L., Li H. et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013;207(3):479–88. DOI: 10.1093/infdis/jis698
- Владимирова Л.Ю., Зыкова Т.А., Рядинская Л.А. и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):49–56. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56
Vladimirova L.Yu., Zykova T.A., Ryadinskaya L.A. et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumours* 2018;8(3):49–56. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56
- Tong F., Geng J., Yan B. et al. Prevalence and prognostic significance of HPV in laryngeal squamous cell carcinoma in Northeast China. *Cell Physiol Biochem* 2018;49(1):206–16. DOI: 10.1159/000492858
- Yang F., Yin Y., Li P. et al. Prevalence of human papillomavirus type-18 in head and neck cancer among the Chinese population: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(8):e14551. DOI: 10.1097/MD.00000000000014551
- Рябова М.А., Портнов Г.В., Унанян Л.А. К вопросу о корреляции между клиническим течением гиперпластических заболеваний гортани и персистенцией вирусов HPV, EBV. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(1):18–23.
Ryabova M.A., Portnov G.V., Unanyan L.A. On the correlation between the clinical course of hyperplastic diseases of the larynx and the persistence of HPV and EBV viruses. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(1):18–23. (In Russ.).
- Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. *Голова и шея. Российский журнал* 2023;11(1):62–73. DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory

- papillomatosis. *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Head and Neck. Russian Journal* 2023;11(1):62–73. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
26. Murono S. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis. *Koutou (The Larynx Japan)* 2021;33(02):86–8. DOI: 10.5426/larynx.33.86
27. Черемисина О.В., Чойнзонев Е.Л., Панкова О.В. и др. Папилломатоз как критерий формирования группы риска по раку гортани. *Вестник оториноларингологии* 2015;80(1):39–43. DOI: 10.17116/otorino201580139-43
Cheremisina O.V., Choyznzonov E.L., Pankova O.V. et al. Papillomatosis as a criteria for the formation of the group at risk of laryngeal cancer. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2015;80(1):39–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino201580139-43
28. Silva L.L.D., Teles A.M., Santos J.M.O. et al. Malignancy associated with low-risk HPV6 and HPV11: a systematic review and implications for cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2023;15(16):4068. DOI: 10.3390/cancers15164068
29. Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В. и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016;16(2):30–6. DOI: 10.17116/rosakush201616230-36
Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Mikaelyan A.V. et al. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016;16(2):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616230-36
30. Винокурова С.В. Вирусы папилломы человека 6 и 11 типов: распространенность, патогенность и онкогенность. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции 2022;4:6–16. DOI: 10.46393/27826392_2022_4_6
Vinokurova S.V. Human papillomavirus types 6 and 11: prevalence, pathogenicity and oncogenicity. *Voprosy prakticheskoy kol'poskopii. Genital'nye infekcii = Issues of Practical Colposcopy. Genital Infections* 2022;4:6–16. (In Russ.). DOI: 10.46393/27826392_2022_4_6
31. Дегтярева Д.В., Поляков Д.П., Нажмуудинов И.И. и др. Распространенность и этиологическая структура рецидивирующего папилломатоза гортани у детей и взрослых: современное состояние проблемы. Оториноларингология. Восточная Европа 2022;12(4):433–8. DOI: 10.34883/PI.2022.12.4.028
Degtyareva D.V., Polyakov D.P., Nazhmudinov I.I. et al. Prevalence and etiological structure of recurrent respiratory papillomatosis in children and adults: actual data. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe* 2022;12(4):433–8. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.12.4.028
32. Герайн В., Расторгуев Е.А., Селявко В.В. Прогностические факторы течения рецидивирующего респираторного папилломатоза. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2005;2:80–4.
Gerain V., Rastorguev E.A., Selyavko V.V. Prognostic factors of the course of recurrent respiratory papillomatosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology* 2005;2:80–4. (In Russ.).
33. Welschmeyer A., Berke G.S. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021;6(2):226–33. DOI: 10.1002/lio2.521
34. Mohamadian Roshan N., Jafarian A., Ayatollahi H. et al. Correlation of laryngeal squamous cell carcinoma and infections with either HHV-8 or HPV-16/18. *Pathol Res Pract* 2014;210(4):205–9. DOI: 10.1016/j.prp.2013.12.001
35. Rivera G.A., Morell F. Laryngeal Papillomas. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562327/>.
36. Молодцова В.П., Акопов А.Л. Диагностика и лечение рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких у взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2020;26(4):38–49. DOI: 10.33848/folior123103825-2020-26-4-38-49
Molodtsova V.P., Akopov A.P. Diagnostics and treatment of recurrent papillomatosis of trachea, bronchi and lungs in adults. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2020;26(4):38–49. (In Russ.). DOI: 10.33848/folior123103825-2020-26-4-38-49
37. Hočevár-Boltežar I., Žargi M., Gale N. Clinical course of laryngeal papillomatosis. *Int Congress Series* 2003;1240:769–71. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)00742-8
38. Đokanović D., Gajanin R., Gojković Z. et al. Clinicopathological characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with laryngeal cancer. *Curr Oncol* 2023;30:4289–300. DOI: 10.3390/curroncol30040327
39. Bychkov V.A., Nikitina E.G., Ibragimova M.K. et al. Comprehensive meta-analytical summary on human papillomavirus association with head and neck cancer. *Exp Oncol* 2016;38(2):68–72.
40. Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М. и др. ВПЧ-позитивный рак гортани: связь с эффектом лечения и прогнозом заболевания. В кн.: VII Международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов. 2020. С. 359–361.
Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M. et al. HPV-positive laryngeal cancer: the relationship with the effect of treatment and prognosis of the disease. In: *The VII International Conference of Young Scientists: Biophysicists, Biotechnologists, molecular Biologists and virologists*. 2020. Pp. 359–361. (In Russ.).
41. Wang H., Wei J., Wang B. et al. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. *Cancer Med* 2020;9(1):204–14. DOI: 10.1002/cam4.2712
42. Sahovaler A., Kim M.H., Mendez A. et al. Survival outcomes in human papillomavirus-associated nonoropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(12):1158–66. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.3382
43. Vukelić J., Dobrila-Dintinjana R., Marijić B. et al. Clinical course of the disease and treatment outcome in patients with malignant laryngeal tumor: retrospective five-year analysis. *Acta Clin Croat* 2022;61(2):311–9. DOI: 10.20471/acc.2022.61.02
44. Baumann J.L., Cohen S., Evjen A.N. et al. Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119(8):1531–7. DOI: 10.1002/lary.20509
45. Ahmadi N., Chan M.V., Huo Y.R. et al. Laryngeal squamous cell carcinoma survival in the context of human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2018;10(2):e2234. DOI: 10.7759/cureus.2234
46. Hughes R.T., Beuerlein W.J., O'Neill S.S. et al. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the larynx or hypopharynx: clinical outcomes and implications for laryngeal preservation. *Oral Oncol* 2019;98:20–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.008
47. Chen W.C., Chuang H.C., Lin Y.T. et al. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Peer J* 2017;5:e3395. DOI: 10.7717/peerj.3395
48. Onerci C.O., Sener E., Hosal S. et al. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2018;18:1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8
49. Dogantemur S., Ozdemir S., Uguz A. et al. Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;86(3):351–7. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.11.005
50. World Health Organization. Global market study: HPV vaccines. 2020:6. Available at: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/HPV_Global_Market_Study_Public_Summary-Nov2020.pdf.

51. Villa L., Costa R., Petta C. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459–66. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603469
52. Novakovic D., Cheng A.T.L., Zurynski Y. et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018;217(2):208–12. DOI: 10.1093/infdis/jix498
53. Teutsch S.M., Nunez C.A., Morris A. et al. Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU) annual surveillance report 2020. *Commun Dis Intell* 2021;45. DOI: 10.33321/cdi.2021.45.59
54. Meites E., Stone L., Amiling R. et al. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following human papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):885–90. DOI: 10.1093/cid/ciab171
55. Ellingson M.K., Sheikha H., Nyhan K. et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2239085. DOI: 10.1080/21645515.2023.2239085
56. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd edn. World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
57. Seedat R.Y., Dikkers F.G. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virol* 2022;17(5). DOI: 10.2217/fvl-2021-0278
58. Morand G.B., Cardona I., Cruz S.B.S.C. et al. Therapeutic vaccines for HPV-associated oropharyngeal and cervical cancer: the next de-intensification strategy? *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8395. DOI: 10.3390/ijms23158395
59. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A. et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med* 2021;144:106399. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399

Вклад авторов

Д.В. Холопов: сбор данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Л.В. Лялина, Э.Э. Топузов: научное редактирование;

Д.А. Алексеева: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

D.V. Kholopov: data collection, literature review on the topic of the article, writing the text of the article;

L.V. Lyalina, E.E. Topuzov: scientific editing;

D.A. Alekseeva: literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Холопов / D.V. Kholopov: <https://orcid.org/0000-0002-1268-6172>

Л.В. Лялина / L.V. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Э.Э. Топузов / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>

Д.А. Алексеева / D.A. Alekseeva: <https://orcid.org/0009-0009-4193-8357>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.04.2024. **Принята к публикации:** 20.05.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 19.04.2024. **Accepted for publication:** 20.05.2024. **Published online:** 00.00.0000.