

DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1711

Клинические рекомендации впервые опубликованы на сайте http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpap.pdf

А.А. Баранов^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Е.А. Вишнёва¹, М.В. Федосеенко¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Д.С. Чемакина¹, Ю.В. Лобзин⁴, С.М. Харит⁴, Н.И. Брико³, П.Д. Лопухов³, Г.Т. Сухих⁵, Е.В. Уварова⁵, В.Н. Прилепская⁵, В.Г. Поляков⁶, М.А. Гомберг⁷, В.И. Краснопольский⁸, Н.В. Зароченцева⁸, М.П. Костинов⁹, Л.Д. Белоцерковцева¹⁰, А.А. Мельникова¹¹, Л.Р. Батыршина³

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

⁷ Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», Москва, Российская Федерация

⁸ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Российская Федерация

⁹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Сургутский государственный университет, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Российская Федерация

¹¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 05.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Статья посвящена актуальной проблеме — папилломавирусной инфекции, чрезвычайно высокий уровень распространенности которой определяет ключевой вклад в структуру заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. Хроническое персистирующее течение, реализующееся в доброкачественные и злокачественные новообразования в зоне входных ворот инфекции, заставляет ученых искать новые пути лечения. Единственным надежным методом защиты на сегодняшний день признана специфическая вакцинопрофилактика. Статья представляет собой актуализированный обзор разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России» в 2016 г. клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, впервые опубликованных на сайте pediatr-russia.ru. Широкое внедрение вакцин против вируса папилломы человека, подтвердивших клиническую эффективность и безопасность, способно существенно снизить глобальное бремя ассоциированных с папилломавирусной инфекцией заболеваний.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, вирус папилломы человека.

(Для цитирования): Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 107–117. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1711

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к болезням, передающимся преимущественно половым, редко контактным путем, с латентным началом, хроническим персистирующим течением и проявляются доброкачественными и злокачественными новообразованиями в зоне входных ворот инфекции. Вирусы папилломы человека — это группа чрезвычайно распространенных и генетически разнообразных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**Характеристика возбудителя**

Вирус папилломы человека относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 190 типов ВПЧ. Каждый тип отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Из их числа более 30 типов ВПЧ могут инфицировать эпителиальный слой урогенитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска [1, 2].

Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища — в 40%, рака анального канала — в 90%, рака полового члена — в 40%, раковые заболевания головы и шеи — в 26%. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ, 80% рака вульвы и влагалища, 92% анального рака, 95% рака ротовой полости, 89% рака ротоглотки, 63% рака полового члена [3–5]. При этом 16-й тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал.

Генотипы ВПЧ 6 и 11 вызывают практически все виды аногенитальных бородавок и большинство случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза. Кроме того, они ответственны за развитие рака влагалища (9,3%), рака полового члена (5,0%), плоскоклеточной карциномы полости рта (2,5–5,1%) и ротоглотки и гортани (0,5–1,6%) [3, 6, 7].

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ — контактный, основной путь передачи возбудителя — половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. В период полового созревания у девушек естественным состоянием шейки матки является биологическая трансформация эктопированного на вла-

Clinical Recommendations were originally published on the website http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpap.pdf

Alexander A. Baranov^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Elena A. Vishneva¹, Marina V. Fedoseenko¹, Liliia R. Selimzianova^{1, 3}, Dariya S. Chemakina¹, Yuriy V. Lobzin⁴, Susanna M. Kharit⁴, Nikolay I. Briko³, Platon D. Lopukhov³, Gennadiy T. Sukhikh⁵, Elena V. Uvarova⁵, Vera N. Prilepskaya⁵, Vladimir G. Polyakov⁶, Mikhail A. Gomborg⁷, Vladislav I. Krasnopolskiy⁸, Nina V. Zarochentseva⁸, Mikhail P. Kostinov⁹, Larisa D. Belotserkovtseva¹⁰, Albina A. Melnikova¹¹, Leysan R. Batyrshina³

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatric Infections of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁶ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budget Institution «Russian Oncological Scientific Center n.a. N.N. Blokhin», Moscow, Russian Federation

⁷ Guild of Specialists on Sexually Transmitted Infections IUSTI RU, Moscow, Russian Federation

⁸ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁹ Research Institute of Vaccines and Sera n.a. I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, Russian Federation

¹¹ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines

The article is devoted to the urgent problem of papillomavirus infection, the extremely high prevalence of which determines the key contribution to the structure of morbidity and mortality from oncological diseases. A chronic persistent course, resulting in benign and malignant tumors in the infection atrium, makes scientists seek new ways of treatment. A specific vaccinal prevention is recognized to be the only reliable protection method today. The article is an updated review of the clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia» in 2016 for a vaccinal prevention of the diseases caused by human papillomavirus, first published on pediatr-russia.ru. The widespread introduction of vaccines against human papillomavirus, which have confirmed the clinical efficacy and safety, can significantly reduce the global burden of diseases associated with papillomavirus infection.

Key words: vaccinal prevention, human papillomavirus.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Tatochenko Vladimir K., Vishneva Elena A., Fedoseenko Marina V., Selimzianova Liliia R., Chemakina Dariya S., Lobzin Yuriy V., Kharit Susanna M., Briko Nikolay I., Lopukhov Platon D., Sukhikh Gennadiy T., Uvarova Elena V., Prilepskaya Vera N., Polyakov Vladimir G., Gomborg Mikhail A., Krasnopolskiy Vladislav I., Zarochentseva Nina V., Kostinov Mikhail P., Belotserkovtseva Larisa D., Melnikova Albina A., Batyrshina Leysan R. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 107–117. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1711)

галищную порцию шейки матки цилиндрического эпителия, что облегчает проникновение вирусных частиц в клетки. При родах возможно заражение новорожденного от инфицированной матери. Путь передачи через предметы требует дополнительного изучения.

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеют раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Однако в России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. Экспертами доказано, что самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии у женщин. Кроме того, за исключением скрининга РШМ не существует других организованных скрининговых программ для выявления онкологических заболеваний аногенитальной области, органов головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией как для женщин, так для мужчин [8]. Поэтому только профилактическая вакцинация против ВПЧ высокого онкогенного риска дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ и другими ВПЧ-ассоциированными злокачественными и доброкачественными новообразованиями.

Эпидемиология папилломавирусной инфекции в мире и в России

По распространенности папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает первое место среди инфекций, передаваемых половым путем, а также является причиной более половины всех онкологических заболеваний у женщин, обусловленных инфекцией [9, 10]. До 70–80% сексуально активного населения инфицируется ВПЧ в течение жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПВИ встречается во всех регионах земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчивается самоизлечением.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, приблизительно 90% из которых приходится на РШМ, из них более 300 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом [11]. Заболеваемость РШМ колеблется от 1 до 50 случаев на 100 тыс. женщин, большинство из них выявляется у женщин в возрасте старше 40 лет. При этом частота заболевания РШМ неодинакова в разных странах и составляет 1–10 случаев в развитых странах Америки и Европейского союза и 10–100 на 100 тыс. женского населения в развивающихся странах Азии, Африки, Южной Америки [12]. ВПЧ 16-го и 18-го типов являются наиболее распространенными во всех регионах, а частота выявления ВПЧ 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59 имеет небольшие территориальные отличия [13]. В Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО) и 1-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [14]. Только за 10 лет заболеваемость выросла на порядок: с 7,9 на 100 тыс. женского населения в 2002 г. до 17,2 — в 2012 г. [15]. Ежегодно в РФ регистрируется порядка 15–16 тысяч новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов [14]. Немаловажными показателями, характеризующими запущенность РШМ и качество лечения, являются удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии), а также летальность больных в течение года с момента

установления диагноза, которые в РФ в 2015 г. оставались на достаточно высоком уровне: 34,6% и 15,2%, соответственно [16]. В структуре инвалидности 83% случаев в онкогинекологии приходится на РШМ [17]. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению данной патологии, высокий процент запущенных случаев и, как следствие, этого рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста является мировой проблемой, захватывая наиболее активную, социально значимую часть женского населения [18]. Помимо этого, данная патология на 10% повышает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и преждевременного разрыва плодных оболочек, что в масштабах страны приносит значительный урон и демографической ситуации [19]. Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет и снижается с возрастом, у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается по мере взросления [20]. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты вакцинации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций, таких как Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), Австралийская техническая консультативная группа по иммунизации (Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ATAGI), поддерживают гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира (США, Австрия, Австралия, Новая Зеландия и др.) проводится массовая вакцинация подростков обоих полов.

Статистические данные о распространенности ПВИ в России представлены исследованиями из отдельных регионов, так как в целом по стране не отлажена система массового скрининга на типирование ВПЧ и предраковых поражений шейки матки. В большинстве работ по изучению распространения ПВИ в Российской Федерации авторы отмечают высокую частоту инфицированности ВПЧ высокого риска в различных группах женского населения (от 13 до 40%) [21–23].

Так, в Московской области частота инфицирования ПВИ составляет 14%. В крупном исследовании ($n = 651$) в рамках диспансерного наблюдения в Московской области, целью которого была оценка частоты выявления ВПЧ среди учащихся старших классов и профессионально-технических училищ, были получены данные, подтверждающие высокий риск инфицирования ВПЧ среди подростков. Серотипы ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у 40% девушек, имевших половые контакты, причем инфицирование несколькими типами ВПЧ отмечали почти у 60% ВПЧ-положительных школьниц. Одновременное инфицирование 16-м и 18-м типами ВПЧ выявлено в 5,5% случаев, ВПЧ низкого онкогенного риска (6-й и 11-й типы) — в 6,2% [24]. В подобном исследовании, проведенном с участием 1308 больных дерматовенерологического профиля в Санкт-Петербурге и Республике Карелия, определяли несколько типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 35, 45 и 56. Доля положительных результатов составила в Санкт-Петербурге и Республике Карелия 31,5 и 35% соответственно [25]. Опубликованы данные единичных исследований выявления ВПЧ в анальном канале у девушек-студенток при наличии вируса в генитальном тракте и при патологии анальной области. Показано, что из 266 девушек-студенток при наличии цервикальной

ВПЧ-инфекции у 74,4% в анальном канале выделяется ВПЧ, при этом наиболее распространенными типами были 16, 56, 31, 39 [26].

Патогенез

ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям (кожа, слизистые оболочки) вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические порезы и потертости (дефекты). Несмотря на то, что большинство людей на протяжении жизни инфицируются этим возбудителем, чаще всего инфицирование заканчивается самопроизвольной элиминацией вируса из организма. Тем не менее у 5–10% пациентов ВПЧ персистирует, что в конечном итоге может приводить к появлению доброкачественных или злокачественных изменений кожи и слизистых оболочек. В этом случае внутри клетки происходит высвобождение вирусного генома из оболочечных структур и перемещение нуклеиновых кислот вируса в клеточное ядро. В ядре клетки вирусный геном существует в виде неинтегрированной кольцевой структуры (эписомы), способной создавать (реплицировать) до 100 копий в каждой клетке. Таким образом, вирус использует клетки хозяина для репликации своей ДНК и экспрессии синтеза белка.

По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляются репликация вирусного генома и его распределение между дочерними клетками, что приводит к увеличению количества инфицированных клеток в данном клеточном слое. Выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках подавляется, и процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои — в первую очередь супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов. Таким образом, интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток, что в конечном итоге приводит к развитию предраковых поражений и рака некоторых органов [27, 28]. Персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для развития злокачественной опухоли.

Вирус папилломы человека — единственный вирус, который не проникает в кровь, вследствие чего инфекционный процесс протекает без развития воспалительной реакции. Перенесенная ПВИ не защищает от повторного инфицирования. Вирус способен персистировать в месте проникновения как угодно долго. Более того, ВПЧ является генетически стабильным и исключительно внутриэпителиальным, проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита, поэтому препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли и γ -интерферона, обладающих противовирусными и антипролиферативными свойствами. Онкопротеины вируса Е6 и Е7 способны подавлять противовирусные механизмы в клетке. ВПЧ не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточного количества копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла). В результате антитела к ВПЧ обнаруживаются только у 50–70% инфицированных женщин, гуморальный ответ организма человека на естественную ПВИ развивается относительно медленно и является недостаточно эффективным. Наиболее характерными типоспецифичными антителами являются

антитела, направленные против белка L1 вируса. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8–12 мес [29].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака составляет, как правило, 10 лет или более. Механизм такого развития изучен недостаточно, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, объединяющие тип ВПЧ, его онкогенный потенциал, а также иммунный статус пациента. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I–III степени (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN I–III), вульвы (Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN I–III), влагалища (Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN I–III), анального канала (Anal intraepithelial neoplasia, AIN I–III), полового члена (Penile intraepithelial neoplasia, PIN I–III).

Факторами, способствующими инфицированию ПВИ и развитию заболеваний, признаются раннее начало половой жизни (увеличивает риск инфицирования в 22 раза), частая смена половых партнеров, частые роды и аборт, сопутствующая урогенитальная инфекция и нарушения биоценоза влагалища, курение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность и гормональные факторы [29].

Клинические проявления

Клинические проявления хронической ПВИ многообразны и одинаково актуальны как для женщин, так и для мужчин. В последние годы появляется все больше сведений об этиологической роли ВПЧ в развитии рака гортани, ротоглотки и даже легких.

Рак шейки матки

Злокачественное новообразование шейки матки (карцинома и аденокарцинома), или собственно РШМ, традиционно занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно более 250 тыс. женщин во всем мире умирает от РШМ [30–32].

В России в структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин в возрасте до 29 лет РШМ занимает третье место (9,8%) после злокачественных образований кроветворной и лимфатической (31,4%) систем, а также головного и спинного мозга (18,5%). При этом для женщин возрастной группы 30–39 лет РШМ (22,8%) является основной причиной смертности, а рак молочной железы (19,8%), лимфатической и кроветворной системы (9,4%) занимают второе и третье место соответственно [30]. РШМ сокращает жизнь женщины примерно на 24 года.

По данным ВОЗ, в Российской Федерации по сравнению с другими развитыми странами заболеваемость РШМ остается довольно высокой — 16,7:100 тыс. женского населения. Заболеваемость постоянно растет и за последние 10 лет (с 2004 по 2014 г.) увеличилась на 23,8% [30]. В частности, распространенность РШМ в России увеличилась за этот период времени со 110,3 до 118,6 на 100 тыс. населения. В 2014 г. было выявлено 15 840 новых случаев РШМ, из которых при профилактическом осмотре — всего у 32,7% больных. У 62,3% женщин установлена I–II стадия заболевания, у 26,2% — III, у 9,2% — IV, что привело к высокому уровню летальности (16,3%) на первом году с момента выявления. Абсолютное число больных РШМ в стадии *in situ* в России увеличилось с 1951 в 2004 г. до 4418 в 2014. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ.

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 мес — 3 лет может привести к развитию

CIN средней (II) или тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием РШМ составляет 20 лет. В целом персистирующая ПВИ заканчивается раком лишь в 1,5% случаев [12]. В 2014 г. РШМ стал причиной смерти 119 девушек в возрасте до 24 лет [30].

Анальный рак

Заболеваемость анальным раком в общей популяции растет как среди мужчин, так и женщин и составляет примерно 2% в год [31–33]. При этом около 60% всей заболеваемости анальным раком приходится на долю женщин и примерно 40% — на долю мужчин. В отличие от РШМ, при котором инфицирование ВПЧ16 составляет примерно 50%, в отношении рака анального канала персистенция ВПЧ16 обуславливает более 70% случаев заболевания. В некоторых группах заболеваемость анальным раком регистрируется значительно чаще (ВИЧ-инфицированные, мужчины-гомосексуалисты) [34, 35].

Рак вульвы и влагалища

В структуре злокачественной онкогинекологической патологии рак вульвы и влагалища составляет около 3–7%, уступая по частоте встречаемости РШМ. Чаще эти онкологические заболевания развиваются у женщин 65–75 лет; в репродуктивном возрасте диагностируются редко. В 2014 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1852 впервые выявленных случая рака вульвы и 458 случаев рака влагалища [30].

Орофарингеальный рак

Орофарингеальный рак объединяет онкологические заболевания нескольких локализаций — ротовой полости, ротоглотки, гортани, головы и шеи. Большинство онкологических заболеваний полости рта связаны с употреблением алкоголя и курением; однако существует подгруппа онкологических заболеваний полости рта, связанных с ПВИ и сексуальным поведением, ассоциированным с заражением данной инфекцией. ВПЧ-ассоциированные злокачественные заболевания обычно возникают в ротоглотке, в частности в миндалинах. Частота их возникновения возрастает среди населения в целом в отличие от случаев рака полости рта, связанных с курением и алкоголем, которые идут на убыль [36, 37]. В России в 2014 г. зарегистрировано 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки и 2445 случаев рака ротоглотки [30].

Рак полового члена

Рак полового члена у мужчин встречается достаточно редко. В России ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, большая часть из которых встречается у мужчин старше 60 лет. Заболеваемость составляет в среднем около 3 на 100 тыс. населения. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16-го типа [38].

Аногенитальные бородавки

Аногенитальные бородавки — наиболее частое клиническое проявление ПВИ низкого онкогенного риска. ВПЧ 6-го и 11-го типа являются причиной 99,8% случаев аногенитальных бородавок [6, 7]. По данным ВОЗ,

ежегодно в мире отмечается более 42 млн случаев аногенитальных кондилом. Среднее время между инфицированием и развитием аногенитальных бородавок составляет 11–12 мес у мужчин и 5–6 мес у молодых женщин [39]. В редких случаях они могут прогрессировать до малигнизации (опухоль Бушке–Левенштейна). В России аногенитальные бородавки занимают до 65% в структуре инфекций, передающихся половым путем, среди лиц от 18 до 29 лет. В частности, показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 г. составил 26,0 случаев на 100 тыс. населения [40]. В некоторых регионах аногенитальные бородавки занимают лидирующую позицию (г. Москва). При этом в период с 2009 по 2013 гг. в РФ, Центральном ФО и особенно в г. Москва доля аногенитальных бородавок в общей структуре ИППП возросла с 9,1 до 9,78% в РФ; с 11,7 до 13,8% в ЦФО и с 22,1 до 26,4% в г. Москва [41]. В других регионах, например, в Санкт-Петербурге, показатели заболеваемости превышали уровни по стране в целом в 1,4–2,3 раза [42]. Такая ситуация отражает общемировые тенденции. Исследование динамики распространенности различных ИППП, проведенное в Великобритании в 1996–2005 гг., показало, что самая высокая частота аногенитальных бородавок отмечалась у подростков и молодых людей, причем у пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 24 лет она составила 774 случая на 100 тыс., а у женщин в возрасте от 16 до 19 лет и от 20 до 24 лет — 730 и 676 случаев на 100 тыс. соответственно [43]. Специфической терапии для лечения аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ, не существует. Методы криодеструкции и хирургического удаления эффективны, но при наличии ПВИ не предупреждают развития рецидивов. Препараты с иммуномодулирующей активностью также обладают ограниченной эффективностью. Все перечисленные факторы осложняют терапию данного заболевания, существенно снижая показатели качества жизни данных пациентов [44].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз

ВПЧ 6-го и 11-го типа могут также вызывать редкое состояние, известное как рецидивирующий респираторный папилломатоз, при котором бородавки формируются в гортани (на голосовых связках) или других частях дыхательных путей. Рецидивирующий респираторный папилломатоз наблюдается в основном у детей в возрасте младше 5 лет (ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз) или у лиц на третьем десятке жизни (взрослый рецидивирующий респираторный папилломатоз). Женщины с генитальной ПВИ могут передать вирус младенцу во время родов. Результатом инфицирования является рост бородавок в гортани, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам для их удаления. Рецидивирующий респираторный папилломатоз может привести к обструкции дыхательных путей вплоть до летального исхода [45–47].

Диагностика

Изменения эпителия шейки матки, вызванные ВПЧ, могут быть выявлены цитологическим методом микроскопии смывов клеток с окраской по Папаниколау (Пап-тест) или с использованием системы CytoScreen (Италия). Преимущественно цитологическое исследование или оба метода одновременно используются во многих странах при проведении скрининга на РШМ и последующего диагностического наблюдения [12]. Однако возможны ложнонегативные результаты (чув-

ствительность Пап-теста, по данным метаанализа, $\geq 60\%$). Особенно часто при цервикальном скрининге пропускается аденокарцинома шейки матки. Для остальных ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рак анального канала, вульвы, влагалища) не существует разработанных методик для скрининга. Хроническую ПВИ можно диагностировать путем повторного тестирования на определение ДНК ВПЧ. Аногенитальные бородавки диагностируются путем визуального осмотра, в т. ч. с использованием аноскопа.

Профилактика

В довакцинальную эпоху единственным и наиболее эффективным методом профилактики РШМ считалось регулярное гинекологическое обследование и взятие мазка Папаниколау. Однако охват профилактическими программами, а также чувствительность используемых диагностических процедур широко варьируют в различных регионах России и зачастую признаются экспертами неэффективными. Кроме того, данный метод профилактики лишь вторичный и не предупреждает инфицирования возбудителем инфекции. Достоверных доказательств снижения риска инфицирования шейки матки ВПЧ путем использования барьерных методов контрацепции в настоящее время нет.

Как уже сказано выше, на сегодняшний день нет разработанных методик скрининга для раннего выявления неоплазий вульвы, влагалища, анального канала. Единственным способом предупреждения этих заболеваний остается активная первичная профилактика ПВИ — вакцинация.

Специфическая профилактика

ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, и рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации (**уровень доказательности 1А**) [12].

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИН

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в мире зарегистрированы 3 вакцины:

- двухвалентная (Церварикс; ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия);
- четырехвалентная (Гардасил; Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды);
- девятивалентная (Гардасил 9; Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды).

В России сертифицированы 2 вакцины — двухвалентная Церварикс и четырехвалентная Гардасил.

Вакцины содержат вирусоподобные частицы (Virus-like particles, VLP), искусственно созданные путем синтеза белков, подобных поздним белкам L1 ВПЧ, в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.).

Искусственно синтезированные с использованием рекомбинантной технологии L1 белки обладают способностью собираться в пустые капсиды (VLP), воспроизводящие внешнюю структуру ВПЧ. Вакцины получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК, а следовательно, не могут стать причиной инфицирования. Добавление адьюванта повышает презентативность VLP для иммунной системы, успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител.

Титр антител после трехдозовой схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет. Для четырехвалентной вакцины продемонстрирована сохранность титров антител до 8 лет, хотя уровень антител через 4 года снижается, но клинический эффект сохраняется и не изменяется. Для двухвалентной вакцины показана сохранность титров до 8,4 года, в титрах более высоких, чем после четырехвалентной вакцины. Клиническая эффективность обеих вакцин прослежена в течение 9,4 года. При этом следует понимать, что защитный титр специфических антител после вакцинации достаточно низкий, поэтому определение их уровня не соответствует клинической эффективности вакцинации.

По данным позиционной статьи ВОЗ, при трехдозовой схеме введения имеющиеся вакцины против ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту. А именно: обе вакцины индуцируют формирование нейтрализующих антител (серопозитивность $> 50\%$) в отношении ВПЧ 31, 33, 45 и 52-го типов. Однако клиническое значение и продолжительность такой перекрестной защиты не установлены и не должны учитываться в показаниях к вакцинации. Курс вакцинации рекомендуется провести еще до начала сексуальной активности, т. е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ [48], однако вакцинация эффективна и в старшем возрасте. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, основной целевой группой для проведения иммунизации против ПВИ должны стать девочки от 9–10 до 13 лет [12].

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации (СП 3.3.2342-08), Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок» № 125н от 21.03.2014), а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов.

Таблица. Рекомендации по вакцинации против папилломавирусной инфекции
Table. Recommendations for vaccination against papillomavirus infection

Схемы введения	Вакцина против ВПЧ	
	Двухвалентная вакцина	Четырехвалентная вакцина
Стандартная схема	Девушки/женщины от 15 до 45 лет — 3 дозы (0–1–6 мес)	Девушки/женщины от 14 до 45 лет — 3 дозы (0–2–6 мес) Юноши/мужчины от 14 до 26 лет — 3 дозы (0–2–6 мес)
Альтернативная схема (подростки)	Девочки от 9 до 14 лет включительно — 2 дозы (0–6 мес)	Девочки и мальчики от 9 до 14 лет — 2 дозы (0–6 мес)
Ускоренная схема	-	3 дозы (0–1–4 мес)

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.
Note. HPV — human papillomavirus.

Прививки должны выполняться в условиях прививочного кабинета. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 мин. Схема вакцинации приведена в табл.

Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Гардасил

(ЛС-002293 — 12.03.2015)

Состав: содержит белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг), адъювант — аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат. Вспомогательные вещества — натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия борат. *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

Форма выпуска: флакон с 1 дозой (0,5 мл) вакцины и одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины.

Назначение вакцины: профилактика у девочек и женщин рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванного ВПЧ 16-го и 18-го типов; аногенитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов; а также CIN I–III степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*, VaIN, VIN, AIN I–III степени, обусловленных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. Профилактика у мальчиков и мужчин рака анального канала, обусловленного ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов; аногенитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов; предраковых, диспластических состояний и AIN I–III степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов.

Возраст проведения вакцинации: девочки и женщины от 9 до 45 лет, мальчики и мужчины от 9 до 26 лет.

Способ введения: внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

Схема введения: рекомендуемый курс вакцинации проводится по **стандартной** схеме, состоящей из 3 доз: 0–2–6 мес. Допускается **ускоренная** схема, при которой вторая доза вводится через 1 мес, а третья — через 3 мес после второй прививки. Курс считается завершенным даже при нарушении интервалов между прививками, если полный курс иммунизации был проведен в течение 1 года.

Альтернативная **двухдозовая** схема — 0–6 мес — допускается у лиц в возрасте от 9 до 13 лет включительно. При этом в случае введения второй дозы ранее чем через 6 мес после первой дозы следует ввести третью дозу. Необходимость ревакцинации не установлена. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми [28].

Четырехвалентная вакцина также обеспечивает защиту у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от заболеваний, вызванных невакцинными типами ВПЧ. Анамнестический вторичный иммунный ответ регистрировался у женщин через 5 лет после завершения курса вакцинации.

Двухвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Церварикс

(ЛСР-006423/08 — 26.02.2015)

Состав: содержит белок L1 типов ВПЧ 16 и 18 по 20 мкг, адъювант AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-О-дезацил-4-монофосфорил липида А. Вспомогательные вещества — алюминия 0,5 мг, 0,624 мг дигидрофосфата дигидрат). *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

Форма выпуска: одноразовый шприц-доза с 1 дозой вакцины (0,5 мл).

Назначение вакцины: профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, влагалища и вульвы, рака шейки матки, вульвы, влагалища, обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска.

Возраст проведения вакцинации: девочки и женщины от 9 до 45 лет.

Способ введения: внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча.

Схема введения. Выбор схемы зависит от возраста вакцинируемой. **Стандартный** курс вакцинации: 0–1–6 мес. При необходимости изменения графика вторая доза может быть введена через 1–2,5 мес после первой, а третья доза — через 5–12 мес после введения первой дозы вакцины. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Иммунизация девочек от 9 до 14 лет включительно проводится по **двухдозовой** схеме: 0–6 мес. Если девочке данного возраста вторая доза была введена ранее чем через 5 мес после первой, третья доза должна быть введена обязательно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины; развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями: иммунизация проводится через 1–2 нед после выздоровления или в период реконвалесценции/ремиссии. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до ее завершения. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Применение двухвалентной вакцины в период грудного вскармливания возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра.

Клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности двухвалентной вакцины против ПВИ среди лиц, серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и 18-го типов, у которых при цитологическом исследовании не обнаружены признаки интраэпителиального поражения, но выявляются только атипичные плоские клетки неясного генеза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН ПРОТИВ ВПЧ

Вакцины против ПВИ были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической эффективности и безопасности среди молодых взрослых женщин, а в отношении четырехвалентной вакцины — также и среди молодых взрослых мужчин. Эффективность вакцин против ВПЧ у изначально неинфицированных лиц выше, чем у ВПЧ-позитивных или лиц, имевших ВПЧ-инфекцию в анамнезе.

Эффективность вакцин против ВПЧ была оценена с помощью множества конечных точек, которые включают ВПЧ-ассоциированные заболевания и хроническую ПВИ. Первичной конечной точкой в III фазе клинических испытаний с участием женщин было снижение случаев CIN II–III или AIS, ассоциированных с 16-м и 18-м типом ВПЧ. Эти конечные точки служили в качестве суррогатного маркера для РШМ. Исследования с использованием инвазивного РШМ в качестве конечной точки не представляются возможными по этическим и временным соображениям. Время от инфицирования ВПЧ до развития рака может превышать 15–20 лет. По аналогичному принципу были выбраны VaIN, VIN, AIN в качестве суррогатных конечных точек (II–III) в различных исследованиях.

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ, и их практическое воздействие со временем продолжает расти [49–54], хотя, возможно, в полной мере эффект реализации этих программ отразится на показателях рака органов половой системы лишь через несколько десятков лет. Сокращение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и частота возникновения аногенитальных бородавок являются первыми показателями эффективности для четырехвалентной вакцины против ВПЧ, при этом средне- и долгосрочными индикаторами эффективности иммунизации для обеих вакцин считаются снижение частоты диспластических поражений тяжелой степени и раковых заболеваний. При этом исключительно важное значение имеет охват вакцинацией.

По данным клинических исследований, эффективность *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также аногенитальных бородавок у изначально неинфицированных лиц составила 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, CIN любой степени или аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%. У юношей и мужчин *четырёхвалентная вакцина* против ВПЧ предотвращала появление аногенитальных бородавок, а также наружные генитальные поражения, перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса I–III степени, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, в 90,6% случаев, AIN I–III степени — в 77,5% случаев.

Несмотря на низкий охват вакцинацией в США (в 2010 г. только 32% девушек в возрасте 13–17 лет были привиты *четырёхвалентной вакциной* против ПВИ), распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, по данным анализа мазков из шейки матки и влагалища, у девушек 14–19 лет снизилась с 11,5% в 2003–2006 гг. (довакцинальная эпоха) до 5,1% в 2007–2010 гг. (вакцинальная эра) ($p < 0,001$). В настоящее время охват вакцинацией в США характеризует тенденция роста: так, по данным CDC, в 2015 г. доля вакцинированных девочек составила 60%, мальчиков — 50% [55].

В Австралии после внедрения *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ в программу массовой вакцинации заболеваемость аногенитальными бородавками за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% у молодых женщин до 30 лет. Учитывая данные высокой эффективности вакцинации, было принято решение о расширении программы с учетом включения мальчиков. Результатом данной программы в перспективе может стать полная ликвидация случаев развития аногенитальных бородавок в популяции

в результате циркуляции патогенных вакцинных штаммов в обществе [49]. Проведенный в австралийском штате Виктория ретроспективный анализ результатов обследования состояния слизистой оболочки шейки матки за период с 2007 по 2011 г. среди вакцинированных ($n = 24871$) и невакцинированных ($n = 14085$) женщин, возраст которых на момент вакцинации составлял от 12 до 17 лет, показал, что иммунизация значительно снизила риск возникновения CIN II–III. У вакцинированных девушек, получивших по 3 дозы *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ ($n = 21151$), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался достоверно (на 39%) ниже в сравнении с непривитыми [49]. В ходе другого ретроспективного когортного исследования женщин в возрасте 11–27 лет на момент начала программы вакцинации в 2007 г., прошедших первое обследование состояния шейки матки в период с 2007 по 2011 г. в австралийском штате Квинсленд ($n = 108353$), было выявлено, что полный курс *трехдозовой вакцины* против ВПЧ (по сравнению с результатами в контрольной группе невакцинированных пациентов) обеспечивал защиту от CIN II–III на уровне 46% [50].

По данным проведенного в Швеции популяционно-когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживающих в Швеции с 2006 по 2010 г., эффективность *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по 3 дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста [54].

В России реализовано около 27 региональных программ по вакцинации девочек-подростков против ВПЧ [56]. В частности, Московская область стала одним из субъектов Российской Федерации, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек до 17 лет *четырёхвалентной вакциной* против ВПЧ, за 7 лет (2008–2015 гг.) отмечено снижение случаев развития аногенитальных бородавок в 3 раза по сравнению с довакцинальным периодом [56].

Профилактическая эффективность **двухвалентной вакцины** против ПВИ в популяции исходно неинфицированных женщин 15–25 лет в отношении персистирующей ПВИ 16-го и 18-го типа составила 98 и 97% соответственно, в отношении CIN I–III, обусловленных вакцинными штаммами, — 100%, в отношении VIN, VaIN, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, — более 75%. В смешанной популяции участников, среди которых оказалось 26% исходно инфицированных разными типами ВПЧ, *двухвалентная вакцина* предотвращала персистирующую ПВИ, обусловленную вакцинными штаммами, более чем в 94% случаев, поражения CIN I–II — более чем в 98% случаев. Кроме этого, *двухвалентная вакцина* обеспечивала защиту против инфицирования и предраковых состояний, обусловленных родственными генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68): 54% защита в отношении CIN II в популяции исходно неинфицированных женщин; в отношении CIN II и CIN III у женщин, серонегативных по 14 онкогенным типам, составила 65 и > 93% соответственно.

В результате двойного слепого рандомизированного клинического исследования, проведенного у женщин старше 26 лет, установлена эффективность вакцинации *двухвалентной вакциной* против персистирующей ПВИ и CIN I в размере 81% и более.

В настоящее время именно вакцинация признана самой эффективной инвестицией в общественное здравоохранение [57]. Экономическая эффективность вакцинации прямо пропорциональна охвату вакцинированных. Рекомендуемый ВОЗ охват вакцинацией составляет 70% и более от возрастной когорты [58]. Однако, при оценке эффективности программ вакцинации необходимо помнить, что в первые годы их внедрения и реализации уменьшение экономических потерь будет происходить в основном за счет снижения заболеваемости аногенитальными бородавками (в случае использования квадринальной вакцины). Снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ, будет происходить более медленными темпами, что обусловлено особенностями патогенеза данной патологии и трудностями диагностики именно на ранних стадиях болезни [42]. Суммируя затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний и потери внутреннего валового продукта в результате временной нетрудоспособности или смерти пациенток, был определен объем финансовых потерь на 100 тыс. человек в год — 22,6 млн руб. в год. Вакцинация квадринальной вакциной против ВПЧ при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя в масштабах страны на 24,2 млрд, или на 16,5 млн в пересчете на 100 тыс. населения в год (в ценах 2015 г.). Кроме того, своевременная вакцинация может способствовать увеличению рождаемости в России более чем на 20 тыс. детей, что составляет 62,5% естественного прироста населения России, зарегистрированного в 2015 г. (32038 человек) [59].

Таким образом, рекомендация иммунизации женщин против ПВИ имеет на сегодняшний день **уровень доказательности 1А**; рекомендация вакцинации мужчин против ПВИ обладает **уровнем доказательности 1В**.

ВОЗ и ведущие регуляторные организации настоятельно рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ как эффективной и безопасной в национальные календари прививок всех стран мира [28]. На сегодняшний день вакцинация девочек против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 70 странах мира, а вакцинация мальчиков более чем в 10 странах мира [60].

ВАКЦИНАЦИЯ ГРУПП РИСКА

Вакцинация пациентов с нарушениями иммунной системы

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие иммунодепрессантной терапии (системные глюкокортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта или других причин защитный эффект может быть снижен.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц

Озабоченность относительно безопасности или сниженной эффективности вакцинации у ВИЧ-инфицированных женщин не должна быть причиной отсрочки начала вакцинации против ПВИ. Тестирование на ВИЧ не должно быть условием проведения плановой вакцинации против ВПЧ.

В настоящее время накоплены результаты клинических исследований у пациентов разных возрастов и полов, страдающих ВИЧ-инфекцией, которые продемонстрировали высокий уровень безопасности и иммуногенности квадринальной вакцины [61–64].

Вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями

Хронические заболевания вне обострения не должны служить противопоказанием к вакцинации пациентов.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ С ДРУГИМИ ВАКЦИНАМИ

Четырехвалентную вакцину против ПВИ можно вводить в один день (в другой рекомендованный участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, менингококковой конъюгированной вакциной, инактивированной вакциной против полиомиелита и бесклеточной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ может применяться одновременно с такими вакцинами, как инактивированная вакцина против полиомиелита, вакцина против гепатита А, рекомбинантная вакцина против гепатита В с условием введения в разные участки тела и разными шприцами.

В отчете ВОЗ, посвященном вакцинам против ПВИ, при этом, указывается на возможность одновременного их введения с любыми живыми и инактивированными вакцинами с условием введения разными шприцами в разные участки тела [12].

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

По результатам проведенных пострегистрационных наблюдений никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции [65, 66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует напоминать женщинам о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

FINANCING SOURCE

Published with the support of MSD company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е. А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

М. В. Федосеенко <http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Л. Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Д. С. Чемакина <http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

Ю. В. Лобзин <http://orcid.org/0000-0001-9524-7513>

С. М. Харит <http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Н. И. Брико <http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Г. Т. Сухих <http://orcid.org/0000-0003-0214-1213>

Е. В. Уварова <http://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

В. Г. Поляков <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Н. В. Зароченцева <http://orcid.org/0000-0001-6155-788X>

М. П. Костинов <http://orcid.org/0000-0002-5818-9569>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. hpvcenter.se [Internet]. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014. [cited 2014 Sep 9]. Available from: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>.
2. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55–F70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
3. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papilloma-virus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(2):467–475. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
4. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S11–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.111.
5. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–3044. doi: 10.1002/ijc.21731.
6. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–814. doi: 10.1086/597071.
7. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S35–41. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.015.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cervical cancer screening among women aged 18–30 years — United States, 2000–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;61(51–52):1038–1042.
9. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. — 2016. — № 12 — С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, Khlebikova YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Medical Council*. 2016;(12):120–125. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701x-2016-12-120-125.
10. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report [Internet]. Summary Report posted at www.hpvcentre.net on 19 April 2017 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
12. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ. [Human papillomavirus vaccines WHO position paper. (In Russ).] *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(15):117–132.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799. doi: 10.1086/657321.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Diseases Report [Internet]. Summary Report posted at www.hpvcentre.net on 7 October 2016 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
15. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — № 37 — С. 105–110. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Zarochentseva NV, et al. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(37):105–110. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-105-110.
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. — 236 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ).]
17. Свирская С.В., Егорова А.Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2011. — № 3 — С. 3–8. [Svirskaya SV, Egorova AT. Up-to-date morbidity and disability of women with cervical cancer. *Siberian medical review*. 2011;(3):3–8. (In Russ).]
18. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489–498. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68181-6.
19. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102(5 Pt 1):1058–1062. doi: 10.1097/00006250-20031000-00031.
20. Giuliano AR, Lazzano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1251–1257. doi: 10.1002/ijc.24097.
21. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Блатова О.Л. и др. Использование технологии ПЦР в реальном времени для выявления и дифференциации вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2011. — № 7 — С. 42–44. [Andosova LD, Kontorschikova KN, Blatova OL, et al. The implementation of polymerase chain reaction technique: the real time to reveal and differentiate the viruses of human papilloma of high carcinogenic risk. *Klin Lab Diagn*. 2011;(7):42–44. (In Russ).]
22. Евстигнеева Н.П. Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2007. [Evstigneeva NP. Molekulyarnoe genotipirovaniye virusa papillyomy cheloveka v Ural'skom regione. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. [dissertation abstract] Moscow; 2007. (In Russ).]
23. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Kuevda D, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(2):160–164. doi: 10.1016/j.canep.2010.08.010.
24. Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Романюк Т.Н. и др. Оценка частоты выявления ИПП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди девушек-подростков Московской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 6 — С. 35–41. [Shipulina OYu, Mikheeva IV, Romanyuk TN, et al. Assessment of frequency of occurrence of sexually transmitted infections and Human Papilloma Viruses of high and low oncogenic risk among adolescent girls of Moscow Region. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2011;(6):35–41. (In Russ).]
25. Лялина Л.В. Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями, и развитие системы эпидемиологического надзора: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб; 2005. — 44 с. [Lyalina LV. Epidemiologicheskie zakonomernosti zlokachestvennykh novoobrazovaniy, assotsirovannykh s khronicheskimi virusnymi infektsiyami, i razvitiye sistemy epidemiologicheskogo nadzora. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2005. 44 p. (In Russ).]
26. Шаргородская А.В., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н., и др. Об особенностях передачи папилломавирусной инфекции // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2011. — № 1. — С. 335–338. [Shargorodskaya AV, Shipulina OYu, Romanyuk TN, et al. Ob osobennostyakh peredachi papillomavirusnoy infektsii. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2011;(1):335–338. (In Russ).]
27. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–265. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.
28. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ. [Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. (In Russ).] *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(43):465–492.
29. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. 3-е изд. перераб. и допол. — М.: МЕДпрессинформ; 2012. — 192 с. [Profilaktika raka sheiki matki. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. 3rd ed. Moscow: MEDpressinform; 2012. 192 p. (In Russ).]
30. Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. [Zlokachestvennyye obrazovaniya v Rossii v 2014 g. Zabolevaemost' i smertnost'. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova V.G. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena; 2016. (In Russ).] Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Ссылка активна на 16.02.2017.
31. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281–288. doi: 10.1002/cncr.20364.
32. nlm.nih.gov [Internet]. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER 9 registries. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010; [cited 2014 Sep 9]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/NCISEER/>.
33. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270–280. doi: 10.1002/cncr.20365.

34. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;2003(31):3–13. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479.
35. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой В.Г. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2013. [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova V.G. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2013. (In Russ).] Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2013.pdf>. Ссылка активна на 16.02.2017.
36. Jo S, Juhasz A, Zhang K, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1467–1474.
37. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13:39. doi: 10.1186/1471-2334-13-39.
38. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004;31(6):744–754. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.011.
39. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 г. // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2013. — № 5 — С. 21–39. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Results of the analysis of dermatovenereologic healthcare organizations activity in Russian Federation in 2012. *Vestn Dermatol Venerol.* 2013;(5):21–39. (In Russ).]
40. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(4):306–316. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.010.
41. Ленкин С.Г. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, по возрастным характеристикам // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — № 3 — С. 119. [Lenkin SG. The incidence of sexually transmitted infections in different age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(3):119. (In Russ).] Доступно по: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19347>. Ссылка активна на 20.04.2017.
42. Лялина Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге // *Инфекция и иммунитет.* — 2014. — Т. 4. — № 2 — С. 181–186. [Lyalina LV. Epidemiological, social and economic evidences of vaccination against human papillomavirus infection in Saint-Petersburg. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2014;4(2):181–186. (In Russ).] doi: 10.15789/2220-7619-2014-2-181-186.
43. Trends in anogenital warts and anogenital herpes simplex virusinfection in the United Kingdom: 1996 to 2005. *CDR Weekly Online* [Internet]. 2006 Nov [cited 2016 Dec 15];16(48):[about 4 p.]. Available from: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2006/cdr4806.pdf>.
44. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции // *РМЖ.* — 2015. — Т. 23. — № 11 — С. 621–625. [Solov'ev AM, Chernova NI. Farmakoterapiya retsidiviruyushchikh klinicheskikh proyavlenii genital'noi papillomavirnosoi infektsii. *RMZh.* 2015;23(11):621–625. (In Russ).]
45. monographs.iarc.fr [Internet]. WHO International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon: IARC; 2007 [cited 2014 Sep 9]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.
46. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis.* 2009;30(2):71–78. doi: 10.4103/0253-7184.62761.
47. Walboomers JL, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12–19. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
48. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032. Erratum in *BMJ.* 2013;346:F2942.
49. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458.
50. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health.* 2012;102(5):833–835. doi: 10.2105/AJPH.2011.300465.
51. Delere Y, Remschmidt C, Leuschner J, et al. Human papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis.* 2014;14:87. doi: 10.1186/1471-2334-14-87.
52. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health.* 2013;103(8):1428–1435. doi: 10.2105/AJPH.2012.301182.
53. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.
54. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(7):469–474. doi: 10.1093/jnci/djt032.
55. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus. HPV Vaccine Coverage Maps — Infographic [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/infographics/vacc-coverage.html>.
56. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Современный взгляд на остроконечные кондиломы: возможности лечения и профилактики // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2017. — Т. 17. — № 1 — С. 109–112. [Zarochentseva NV, Belaya YuM. Present views on genital warts: Possibilities for treatment and prevention. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(1):109–112. (In Russ).] doi: 10.17116/rosakush2017171109-112.
57. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения 4-валентной вакцины против вируса папилломы человека (обзор зарубежных исследований) // *Фармакоэкономика.* — 2012. — Т. 5. — № 4 — С. 38–43. [Rudakova AV. Pharmacoeconomic aspects of quadrivalent vaccine against human papillomavirus use (foreign research review). *Farmakoeconomika.* 2012;5(4):38–43. (In Russ).]
58. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(15):118–131.
59. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадринальной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Медицинский совет.* — 2016. — № 19 — С. 103–108. [Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Medical Council.* 2016;(19):103–108. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108.
60. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
61. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):127–135. doi: 10.1093/cid/ciu238.
62. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1246–1253. doi: 10.1086/656320.
63. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):197–204. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181e8d26.
64. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):735–744. doi: 10.1093/cid/cit319.
65. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2013. *Vaccine.* 2015;33(4):519–522. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.047.
66. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2015;33(29):3422–3428. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.014.