

Г.Н. Минкина

Московский государственный медико-стоматологический университет

Зачем нужна плановая вакцинация девочек-подростков против вируса папилломы человека?

Контактная информация:

Минкина Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, тел.: (499) 178-59-71, e-mail: minkinagn@mail.ru

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Всемирная организация здравоохранения и Европейский центр по профилактике и контролю над заболеваемостью рекомендуют включение в национальные программы иммунизации рутинной вакцинации девочек против вируса папилломы человека. В статье рассматривается целесообразность плановой вакцинации как в странах с развитыми программами скрининга рака шейки матки, так и в обществах, где адекватный скрининг недоступен. Обсуждается возраст вакцинации, представлен зарубежный опыт внедрения ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации.

Ключевые слова: рак шейки матки, вакцины, вирус простого герпеса, иммунизация.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются причиной самой распространенной сексуально-трансмиссивной инфекции, риск приобретения которой в течение жизни превышает 50%. Среди последствий ВПЧ-инфекции, включающих целый спектр доброкачественных и онкологических заболеваний, наибольшее медицинское и социальное значение имеет рак шейки матки (РШМ), занимающий второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Каждый год в мире регистрируется около 500 млн новых случаев РШМ, около 250 млн женщин — умирает [1]. Цервикальный рак наиболее часто встречается в возрасте 30–49 лет, следовательно, поражает женщин наиболее трудоспособного

возраста, продолжающих или даже только начинающих растить детей.

Наиболее высокая заболеваемость и смертность от РШМ наблюдается в странах с невысоким уровнем экономического развития, в которых отсутствуют или неэффективны скрининговые программы. Стратегия вторичной профилактики РШМ — цервикальный цитологический скрининг — оказалась успешной во многих развитых странах, которые внедрили и поддерживают централизованные качественно-контролируемые скрининговые программы. Тем не менее в этих странах цервикальный рак все еще занимает высокое ранговое место в структуре онкологической заболеваемости. Так,

G.N. Minkina

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Is systematic vaccination of girls-adolescents against human papilloma virus necessary?

World Health Organization and European Center of Prophylaxis and Control over Morbidity recommend inclusion of systematic vaccination against human papilloma virus in girls-adolescents in national immunization programs. The article makes a review of vaccination reasonability as in countries with developed programs of neck of uterus cancer, as in societies with absence of adequate screening. Author discusses the age of vaccination and presents a foreign experience of vaccine against human papilloma virus inclusion into National Immunization Programs.

Key words: neck of uterus cancer, vaccines, herpes simplex virus, immunization.

в Великобритании наличие сильной национальной программы скрининга с высоким (80%) охватом популяции риска позволяет сохранить ~ 4,5 тыс. жизней каждый год, но в то же время цервикальный рак развивается почти у 2,8 тыс. женщин [2].

Как известно, у цервикального скрининга много проблем. По данным мета-анализа, чувствительность цитологического исследования как скринингового теста не превышает 60%, ввиду чего определенная часть женщин подвержена риску развития цервикального рака, имея в анамнезе ложнонегативные результаты [3]. Охват скринингом, даже в развитых странах, в среднем составляет 63%, а в развивающихся — 19% [4]. Кроме того, цервикальные скрининговые программы чрезвычайно дороги. Так, программа Великобритании с учетом лечения цервикальных атипий ежегодно стоит 150 млн фунтов стерлингов; в США отслеживание цитологических атипий и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий в 2002 г. оценивались в 3,6 млрд долларов [5, 6]. И наконец, даже при наличии успешных скрининговых программ, нельзя не учитывать то значительное беспокойство, которое атипичные мазки вызывают у женщин, и то негативное влияние, которое лечение предрака может оказывать на репродуктивную функцию женщин [7].

В России общегосударственная программа скрининга отсутствует. Для взятия цервикального мазка женщины обращаются к гинекологу по собственному желанию или мазок получают случайно — при обращении по другому вопросу (оппортунистический скрининг). В 2009 г. в РФ зарегистрировано 14 351 новых случаев РШМ, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 19,1% [8]. Более 40% случаев болезни диагностируется в запущенных стадиях и ежедневно уносит жизни ~ 17 женщин.

Очевидно, что в развивающихся странах и странах с недостаточными ресурсами здравоохранения внедрить и сохранить эффективные скрининговые программы нереалистично, а в развитых странах даже самый эффективный скрининг не может привести к эрадикации ВПЧ-инфекции, которая становится причиной предраковых поражений и рака шейки матки. Наиболее эффективной стратегией контроля над вирусными инфекциями были и продолжают оставаться профилактические вакцины, и ВПЧ не являются исключением. Профилактическая вакцинация против онкогенных типов ВПЧ дает обоснованную надежду стать эффективным орудием первичной профилактики рака шейки матки в глобальном масштабе.

В отличие от большинства других противовирусных вакцин, основанных на аттенуированных или инактивированных формах вируса, ВПЧ-вакцина была создана с помощью рекомбинантных технологий на базе вирусоподобных частиц (VLP) с использованием L1 протеина вирусного капсида. VLP безопасны, т.к. не содержат ДНК, но по наружным признакам они аналогичны реальному вирусу и генерируют мощный иммунный ответ. Две профилактические вакцины разработаны, промышленно развиты и лицензированы во многих странах: Церварикс, бивалентная ВПЧ 16, 18 VLP-вакцина (GlaxoSmithKline, Великобритания) и Гардасил, квадринавалентная ВПЧ 16/18/6/11 VLP-вакцина (Merck&Co, США).

Типы ВПЧ «высокого риска» — 16 и 18 были включены в состав вакцин на основании данных масштабных эпидемиологических исследований, показавших, что на долю этих типов приходится не менее 70% всех случаев цервикального рака [1].

Высокая эффективность обеих вакцин в отношении инфекции ВПЧ 16 и 18 и ассоциированных предраковых заболеваний была доказана в рандомизированных клинических исследованиях. У иммунизированных женщин наблюдалась более чем 90% редукция персистирующей инфекции и более чем 98% редукция предраковых поражений [9, 10].

Обе вакцины высокоиммуногенны и, возможно, благодаря наличию адъюванта (*aluminium hydroxyphosphate sulfate* в квадринавалентной вакцине Гардасил и *aluminium hydroxide* и *monophosphoryl lipid A* [ASO4] в бивалентной вакцине Церварикс) генерируют выработку антител в титрах, во много раз превышающих их уровни после естественной инфекции [9, 11]. Опыт использования адъюванта ASO4 был еще до разработки ВПЧ-вакцин, а именно в вакцине против гепатита В, предназначенной для пациентов с ослабленным иммунитетом. Данный адъювант показал способность генерировать более сильный и длительный иммунный ответ, чем у вакцины, содержащей только гидроксид алюминия [12].

По результатам прямого сравнительного исследования двух вакцин было показано, что Церварикс по сравнению с Гардасилом индуцирует существенно более высокие уровни антител и В клеток памяти, как к ВПЧ 16, так и к ВПЧ 18 [13]. По мнению J. T. Shiller и D. R. Lowy: «Если другие характеристики двух вакцин сравнимы, одобрения заслуживает более иммуногенная» [14]. Однако, поскольку минимальный уровень антител, необходимый для защиты, еще не установлен, нельзя судить насколько более высокий уровень антител приведет к более продолжительной защите. По имеющимся на сегодняшний день данным, бивалентная вакцина обеспечивает эффективную защиту на срок, по меньшей мере, 6,4 года, квадринавалентная — на срок, по меньшей мере, 5 лет. Результаты математического моделирования и полученные доказательства хорошей иммунологической памяти позволяют прогнозировать долгосрочную защиту после ВПЧ-вакцинации [15, 16].

Как показали клинические исследования, обе вакцины, наряду с основной эффективностью, обладают свойствами перекрестной нейтрализации, в результате которой они частично защищают женщин в неинфицированной популяции от заболеваний, обусловленных 10 другими онкогенными типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины [17, 18]. Важно отметить, что Церварикс продемонстрировал выраженную перекрестную защиту от предраковых заболеваний, ассоциированных с 31 и 45-м типами ВПЧ — наиболее распространенными среди не-вакцинных типов. 45-й тип ВПЧ нередко встречается в цервикальной аденокарциноме, на долю которой приходится до 20% всех случаев цервикального рака, однако чувствительность скрининга для этого заболевания ниже, чем для плоскоклеточного рака. Перекрестная защита, в том числе в отношении 45-го типа ВПЧ, может существенно повысить общий уровень защиты.

ВПЧ-вакцины зарегистрированы более чем в 100 странах мира, в том числе РФ: для 10–25-летних — Церварикс, для 9–26-летних (в ряде стран 9–45-летних) — Гардасил. Отвечая на вопрос «Кого и когда вакцинировать?», экспертные советы многих стран выпустили рекомендации относительно когорт, которые должны быть вакцинированы. Большинство предпочли сделать акцент на необходимости препубертатной иммунизации девочек с указанием возрастных групп для «дополнительной» вакцинации. Такие рекомендации имеют смысл с нескольких точек зрения — естественной истории развития ВПЧ-инфекции и заболевания, иммунного ответа, критериев общественного здоровья и экономической эффективности. ВПЧ-вакцины — профилактические, а не терапевтические, не лечат инфекцию, поэтому ясно, что иммунизация не будет эффективна у индивидуумов с установленной инфекцией типами, включенными в вакцину.

Генитальная ВПЧ-инфекция является сексуально-трансмиссивной, риск ее приобретения наиболее высок в течение первых 5–10 лет от начала сексуальной активности, поэтому для максимального получения выгоды от вакцинации ее необходимо провести до сексуального дебюта. Также немаловажно, что выработка специфических антител, индуцируемая всеми вакцинами, выше в препубертатный, чем в постпубертатный период, что было доказано и для ВПЧ-вакцин [12, 19]. Эти соображения означают, что кандидаты для ВПЧ-вакцинации могут быть разделены на две подгруппы: основная целевая группа для рутинной вакцинации — девочки в возрасте 9–13 лет и дополнительная целевая группа для «дополнительной» вакцинации — девочки и женщины в возрасте от 14 до 26 лет. Понятно, что вакцинация основной целевой группы должна оказать более существенное влияние на заболеваемость РШМ, чем вакцинация дополнительной популяции, поскольку в последней группе могут быть уже инфицированные женщины.

Некоторые исследователи предлагают включить мужчин и мальчиков в программы ВПЧ-вакцинации, но результаты математического моделирования свидетельствуют, что при условии высокого охвата вакцинацией девочек, вакцинация мальчиков не внесет существенного вклада в снижение заболеваемости цервикальным раком, а сама стратегия будет экономически неэффективной [20].

Эффективность вакцин в профилактике заболевания и, следовательно, их экономическая эффективность зависят от охвата целевой популяции. По опыту зарубежных стран, эта цель скорее будет достигнута путем внедрения школьных программ вакцинации для девочек-подростков, обеспеченных сопровождением эффективного образования и информацией о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях как для медицинского сообщества, так и для общества в целом. В случае запаздывания школьных программ вакцинации до 15–17-летнего возраста, маловероятным будет охват, необходимый для экономически эффективной иммунизации, т.к. эта возрастная группа недостаточно участвует в программах вакцинации [21]. Одним из примеров наилучшей организации программы массовой ВПЧ-вакцинации за рубежом является опыт

Великобритании, где вакцина против ВПЧ была внедрена в Национальную программу иммунизации в 2008 г. для девочек и женщин в возрасте до 18 лет с целью защиты их от будущего риска РШМ [22]. Вакциной, выбранной для этой программы, стал Церварикс, который защищает от ВПЧ 16 и 18. Согласно рекомендациям Объединенного комитета по вакцинации и иммунизации (JCVI), рутинная программа иммунизации нацелена на 12–13-летних девочек (8-й год школьного обучения), 2-летняя программа «дополнительной» вакцинации — на всех девочек и молодых женщин до 18 лет. «Дополнительная» программа для девочек/женщин в возрасте 17–18 лет (13-й год школьного обучения) была рассчитана на 2008/2009 гг., поэтапная программа для девочек в возрасте 14–16 лет (9–12-й годы школьного обучения) началась в 2008/2009 гг. и завершилась в 2010 академическом году.

Результаты функционирования программы свидетельствуют, что внедрение вакцины в Великобритании было успешным. Высокий охват вакцинацией был достигнут в течение первого года — полный курс вакцинации в течение академического года получили 80,1% всей целевой популяции. Только 11,9% этой когорты не получили ни одной дозы вакцины. Охват вакцинацией с использованием ресурса врачей общей практики был ниже, чем при проведении иммунизации в школах; это особенно было заметно на примере введения третьей дозы вакцинного препарата. Масштабы применения ВПЧ-вакцины в рамках программы в Великобритании превысили показатели охвата вакцинацией других ВПЧ-программ, проводимых в мире. Так, в США полный курс вакцинации завершили только 17,9% из подлежащих вакцинации 13–17-летних девочек-подростков (осуществляется врачами общей практики), в Бельгии — 44% 12–15-летних, в Австралии — 66,3% 12–18-летних (школьные программы вакцинации). При дальнейшем обеспечении охвата вакцинацией на достаточно высоком уровне прогнозируется, что иммунизация неинфицированных женщин может фактически предотвратить в Великобритании 400 смертей каждый год [22]. И еще важно заметить, что Национальная программа скрининга в Великобритании существует и будет оставаться неизменной после внедрения ВПЧ-иммунизации, поскольку сегодняшняя иммунизация не защищает от всех типов ВПЧ, которые вызывают цервикальный рак.

В России масштабы иммунизации против ВПЧ остаются скромными. С момента регистрации вакцин (2006–2007 гг.) была проведена иммунизация около 18 тыс. девочек в рамках отдельных региональных программ: в Москве — 3000 девочек в возрасте 13 лет (2009), Московской области — 6600 девочек 12–13 лет (2009), Екатеринбурге — 1500, Ханты-Мансийском автономном округе — 2000 (2009), Перми — 2600 девочек 10–14 лет (2009–2010), Смоленске — 1200 девочек 12–13 лет (2010), Тюмени — 1000 девочек 12–13 лет. Наряду с этим в крупных городах осуществляется индивидуальная вакцинация девочек и женщин до 26-летнего возраста. Конечно, успешная индивидуальная доставка вакцины посредством педиатров, гинекологов и врачей общей практики защитит многих, но только рутинная вак-

Церварикс – обеспечивает защиту против каждого* из пяти наиболее распространенных типов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33 и 45^{1,2}



*Эффективность вакцины различна для каждого типа ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45), а также для разных возрастных групп и конечных точек

1. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a doubleblind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–14.
2. Bosch FX, Burchell AN, Shiffman M, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: K1–K16.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека, содержащая адъювант AS04

Регистрационный номер: ЛСР-006423/08 от 11.08.08

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл – 1 доза.

Церварикс® – вакцина против вируса папилломы человека, представляющая собой смесь вирусоподобных частиц рекомбинантных поверхностных белков ВПЧ типов 16 и 18, действие которых усилено с помощью адъювантной системы AS04

Состав: Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

Активные компоненты: L1 белок вируса папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16L1) – 20 мкг; L1 белок вируса папилломы человека типа 18 (ВПЧ-18L1) – 20 мкг

Вспомогательные вещества: 3-О-дезацил-4'-эпи-фосфатиллипид А – 50 мкг, алюминия гидроксид – 0,5 мг, натрия хлорид – 4,4 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,624 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл

Фармакотерапевтическая группа: вакцина против вируса папилломы человека.

Код АТХ: J07BM01

Иммуногенность вакцины: Полный курс вакцинации (по схеме 0–1–6 месяцев) приводит к образованию специфических антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18, определявшихся у 100% вакцинированных через 18 месяцев после введения последней дозы вакцины в возрастных группах от 10 до 25 лет

Показания к применению

- Профилактика рака шейки матки у женщин от 10 до 25 лет
- Профилактика острых и хронических инфекций, вызываемых ВПЧ, клеточных нарушений, включающих развитие атипичных плоских клеток неясного значения (ASC-US), интраэпителиальных цервикальных неоплазий (CIN),

предраковых поражений (CIN2+), вызываемых онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) у женщин от 10 до 25 лет.

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины.
- Реакции повышенной чувствительности на предшествующее введение Церварикса®.

Введение Церварикса® должно быть отложено у лиц с острым лихорадочным состоянием, вызванным в том числе обострением хронических заболеваний.

Предостережения

Церварикс® должен с осторожностью применяться при тромбоцитопении или нарушениях свертывающей системы крови.

В настоящее время нет данных о возможности подкожного введения Церварикса®. Маловероятно, что Церварикс® может вызвать регрессию поражений, а также предотвратить прогрессирование заболевания, вызванного ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18, имевшегося до начала вакцинации, в связи с чем применение вакцины с этой целью не показано.

В связи с возможностью развития в редких случаях анафилактической реакции, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут, а процедурные кабинеты должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

У пациентов с иммунодефицитными состояниями, например, при ВИЧ-инфекции, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут

Способ применения и дозы

Способ введения: Церварикс® вводится внутримышечно, в область дельтовидной мышцы. Церварикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрикочно.

Схемы вакцинации: Рекомендуемая разовая доза для девочек старше 10 лет и женщин составляет 0,5 мл. Схема первичной иммунизации включает введение трех доз вакцины. Оптимальной схемой является: 0–1–6 месяцев. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Побочное действие

В контролируемых исследованиях вакцины Церварикс® наиболее часто регистрировалась боль в месте инъекции.

Нежелательные реакции, приведенные ниже, сгруппированы по системам органов и частоте встречаемости: очень часто $\geq 10\%$, часто $\geq 1\%$ $\leq 10\%$, иногда $\geq 0,1\%$ $\leq 1\%$, редко $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$, очень редко, включая отдельные сообщения $< 0,01\%$

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, иногда головокружение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, боли в области живота.

Со стороны кожи и ее придатков: часто – зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость; часто – лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$); иногда – прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствительности, зуд.

Инфекционные осложнения: иногда – инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны организма в целом и связанные с местом введения: очень часто – чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость; часто – лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$); иногда – прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствительности, зуд.

Применение при беременности и лактации

Вакцинацию Цервариксом® во время беременности рекомендуется отложить и проводить ее после родов.

Исследования на животных показали, что возможно выделение антител к антигенам вакцины с молоком.

Форма выпуска: по 0,5 мл в шприц-дозе

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8°C.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года

Производится:

«ЛаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А.», Бельгия/
GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5; Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»
Тел. (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 01 • www.glaxosmithkline.ru



CER_ADV_022009



Вакцина рекомбинантная адсорбированная
против вируса папилломы человека

цинация в рамках Национальной программы иммунизации может привести к значительному снижению бремени цервикального рака в обществе.

Вакцинация и скрининг должны, теоретически, предупредить почти 100% цервикальных раков, но это применимо только к странам с организованными программами скрининга [23]. В популяциях без адекватного скрининга — ВПЧ-вакцины единственное реалистичное орудие в борьбе с цервикальным раком. Вакцинация требу-

ет от системы здравоохранения значительно меньшего материально-технического обеспечения, чем скрининг и лечение предраковых поражений. В отличие от программ цервикального скрининга, инфраструктура и организация для популяционной иммунизации имеют место в регионах как с высоким, так и низким уровнем экономического развития [24]. Таким образом, потенциальную выгоду для здравоохранения от эффективной ВПЧ-вакцины трудно преувеличить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. — 2006; 24 (3): 11–25.
2. Peto J., Gilham C., Fletcher O., Matthews F.E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK // *Lancet*. — 2004; 364 (9430): 249–56.
3. Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives // *Press Med*. — 2007; 36: 92–111.
4. Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities // *PLoS Medicine*. — 2008; 5 (6): 863–868.
5. Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine // *Science*. — 2005; 308 (5722): 618–21.
6. Chesson H.W., Blandford J.M., Gift T.L. et al. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000 // *Perspect. Sex. Reprod. Health*. — 2004; 36 (1): 11–19.
7. Arbyn M., Kyrgiou M., Simoons C. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis // *BMJ*. — 2008; 337: 1284.
8. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2011. — 260 с. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/>
9. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial // *Lancet*. — 2006; 367: 1247–1255.
10. Ault K.A. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials // *Lancet*. — 2007; 369: 1861–1868.
11. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 // *Vaccine*. — 2006; 24 (27–28): 5571–5583.
12. Pedersen C., Petaja T., Strauss G. et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant // *J. Adolesc. Health*. — 2007; 40 (6): 564–567.
13. Einstein M.H., Baron M., Levin M.J. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of cervarix and gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years // *Hum. Vaccin*. — 2009; 5 (10): 705–19.
14. Schiller J.T., Lowy D.R. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials // *J. Infect. Dis*. — 2009; 200 (2): 166–71.
15. Olsson S.E., Villa L.L., Costa R.L. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine // *Vaccine*. — 2007; 25: 4931–4939.
16. David M.P., van Herck K., Hardt K. et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses // *Gynecol. Oncol*. — 2009; 115 (3 Suppl): 1–6.
17. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women // *Lancet*. — 2009; 374 (9686): 301–14.
18. Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // *J. Infect. Dis*. — 2009; 199 (7): 936–944.
19. Reisinger K.S., Block S.L., Lazcano-Ponce E. et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 2007; 26: 201–209.
20. Garnett G.P. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease // *J. Infect. Dis*. — 2005; 191 (1): 97–106.
21. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening // *Clin. Oncol*. — 2008; 20 (6): 388–394.
22. Annual HPV vaccine uptake in England: 2008/09. URL: <http://www.dh.gov.uk/publications>
23. Bosch F.X., Castellsague X., de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? // *Br. J. Cancer*. — 2008; 98: 15–21.
24. Kane M.A., Sherris J., Coursaget P. et al. HPV vaccine use in the developing world // *Vaccine*. — 2006; 24 (3): 132–139.