

М.Г. Галицкая, А.Г. Гайворонская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Расширение возможностей вакцинопрофилактики папилломавирусной (ВПЧ)-инфекции: защита от целого спектра ВПЧ-ассоциированных заболеваний лиц различного возраста и пола

Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 09.10.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

ВПЧ — самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем. ВПЧ поражает мужчин и женщин независимо от возраста и приводит к развитию различных заболеваний аногенитальной области. Проведенные международные клинические исследования подтвердили широкий спектр защиты четырехвалентной вакцины против ВПЧ и позволили рекомендовать ее для профилактики не только рака шейки матки, но и рака вульвы, влагалища, анального канала и аногенитальных кондилом у лиц обоих полов. 42 страны уже внедрили национальные программы ВПЧ-вакцинации в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Снижение заболеваемости раком аногенитальной области в этих странах ожидается через 10–15 лет. Однако уже сейчас в ряде стран отмечается снижение или даже полное исчезновение аногенитальных кондилом среди населения, что связано с коротким инкубационным периодом данного заболевания и является первым маркером эффективности вакцинации в популяции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, женщины старшего возраста, генитальные кондиломы, типы ВПЧ, сексуальная активность, вакцинопрофилактика, четырехвалентная вакцина.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 13–17)

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Вирус папилломы человека (Human Papillomavirus, HPV, ВПЧ) относится к роду папилломавирусов, семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двуцепочечной ДНК. Вирус папилломы относительно небольшой, его двунитевая кольцевая ДНК заключена в белковую оболочку — капсид [1].

В настоящее время идентифицировано более 130 различных типов ВПЧ, из них более 30 способны инфицировать слизистую оболочку генитального тракта. Различают 2 основных типа ВПЧ: высокого и низкого онкогенного риска. В первую группу входят вирусы, приводящие к возникновению раковых заболеваний. Вторую группу составляют вирусы, вызывающие добро-

M.G. Galitskaya, A.G. Gayvoronskaya

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Enhancing vaccinal prevention of the human papilloma viral (HPV) infection: protecting people of different age and sex from a range of HPV-associated diseases

HPV is the most widespread sexually transmitted infection. HPV affects men and women regardless of age and leads to the development of various anogenital area diseases. International studies proved a wide clinical range of the tetravalent HPV vaccine protection and allowed recommending it for the prevention of not only cervical cancer, but also of vulvar, vaginal and anal cancer and anogenital condylomae in patients of both sexes. 42 countries have already introduced national HPV-vaccination programs in compliance with WHO recommendations. Anogenital area cancer morbidity reduction in these countries is expected in 10–15 years. However, a reduction or even complete disappearance of anogenital condylomae among the population has already been noted in a range of countries because the incubation period of this disease is short; this is the first marker of vaccination efficacy in a population.

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, senior women, genital condylomae, HPV types, sexual activity, vaccinal prevention, tetravalent vaccine.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 13–17)

качественные поражения слизистой оболочки (чаще — шейки матки) и кожных покровов (развитие кондилом), эти типы редко могут вызывать и злокачественные образования.

Самые распространенные типы высокого риска — 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и др. При этом на первом месте по значимости стоят типы 16 и 18. В мировом масштабе ВПЧ 16-го и 18-го типов ответственны более чем за 70% случаев рака шейки матки [2, 3].

В группу низкого риска входят вирусы 6, 11, 36, 42 и других типов. Вирусы низкого онкогенного риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Почти все случаи генитальных кондилом обусловлены ВПЧ 6 и 11-го типов [4].

ПЕРЕДАЧА ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

ВПЧ передается только от человека к человеку. Основной путь передачи инфекции — половой. Вероятность заражения вирусом при половом контакте составляет 60–66% [5]. Частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17–21% женщин, при наличии 5 и более партнеров — у 69–83% [6]. Крайне редко встречаются другие механизмы передачи инфекции: вертикальная (передача от матери к ребенку), через кожу, а также предметы и поверхности, которые могут быть инфицированы [7]. Имеет значение генитально-оральный способ передачи ВПЧ. В последние десятилетия в мире повышается частота ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки [8].

Исследования показали, что риск ВПЧ-инфекции начинается с момента сексуального дебюта и продолжается в течение жизни. При этом риск заражения выше в начале половой жизни, что связано с более восприимчивым эпителием генитального тракта у молодых девушек [9]. Однако, если с возрастом риск инфицирования снижается, то риск персистенции ВПЧ-инфекции увеличивается [10]. В когорте из 1600 женщин из Боготы и Колумбии 5-годовалый кумулятивный риск инфицирования шейки матки ВПЧ любого типа снижался с 42% у женщин в возрасте 15–19 лет до 22% в возрасте 30–44 лет, что указывает на наличие сниженного, но не менее серьезного риска в более старшей когорте [11]. У женщин во второй и пятой декадах жизни отмечался второй пик распространенности ДНК ВПЧ [12]. Вызван ли этот второй пик реактивацией латентной инфекции, эффектом, присущим когорте, или новым инфицированием ВПЧ, остается неясным. Возможно, когортное исследование в Колумбии подтверждает возможность нового инфицирования ВПЧ [11].

Изменение сексуального поведения за последние 30 лет, которое характеризуется более старшим возрастом вступления в первый брак и повышением частоты разводов, привело к более широкому распространению досупружеских сексуальных отношений и приобретению новых сексуальных партнеров в среднем возрасте [13]. Опубликованные работы показывают, что в США к 55 годам почти 40% мужчин и женщин вступили в брак и развелись, и что более 25% из этих людей повторно

вступили в брак как минимум один раз [14]: то есть возможность заражения и возникновения заболеваний, вызванных ВПЧ, существует у женщин и в третьей, и в четвертой, и в пятой декадах жизни.

Представляет интерес исследование частоты инфицирования ВПЧ у партнеров гетеросексуальных женщин. Имеются данные двух популяционных исследований у мужчин, проведенных в Италии в 1999. При обследовании осуществляли визуальный осмотр, пенископию с помощью кольпоскопа и биопсию. Первое исследование имело выборку из 163 партнеров женщин, наблюдавшихся 6 лет по поводу генитальной ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней предраковых поражений. ВПЧ-инфекция у мужчин-партнеров выявлена в 30,4% [15]. Второе исследование проведено у 210 мужчин, половые партнерши которых имели предраковые поражения шейки матки различной степени. Субклинические поражения гениталий обнаружены у 70% обследованных мужчин [16]. Такой высокий процент поражений у мужчин и разброс результатов в зависимости от степени поражения гениталий партнерши, безусловно, говорит о необходимости совместного обследования и лечения партнеров с ВПЧ, а также ставит вопрос о необходимости профилактировать инфицирование ВПЧ как у женщин, так и у мужчин.

ТЕЧЕНИЕ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Большинство случаев ВПЧ-инфицирования проходят спонтанно. Около 80% людей излечиваются от ВПЧ в течение 9–15 мес от момента заражения без проведения лечебных процедур (транзитная инфекция). Прогрессирование инфекции происходит довольно редко. Только у малой части инфицированных (около 0,5%) ВПЧ-инфекция может длительно персистировать. Учитывая высокую распространенность данной инфекции, в абсолютном значении получаются высокие цифры пациентов, у кого инфекция персистирует долгие годы, приводя к предраковым и раковым поражениям. Известно, что ВПЧ 16 и 18-го типов (по сравнению с другими типами ВПЧ) способны к более длительному персистированию, что является необходимым условием для развития рака шейки матки и рака других локализаций у женщин и мужчин [4, 17]. Определенную роль при персистирующей ВПЧ-инфекции в прогрессировании поражений играют ко-факторы, к которым относят курение, ранний сексуальный дебют, большое количество сексуальных партнеров, длительный прием оральных контрацептивов, иммуносупрессию (например, вследствие ВИЧ-инфекции, в посттрансплантационном периоде, из-за длительного приема системных глюкокортикостероидов) и др. [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Папилломавирусная инфекция может быть клинически выраженной, протекать субклинически или быть латентной.

Инкубационный период колеблется в среднем 3 мес. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интросомальной — интегрированной (встраивается в геном клетки), которую

определяют как злокачественную форму паразитирования вируса. Клинические проявления поражения эпителия вирусом папилломы человека очень вариабельны, что обусловлено различными серотипами данной инфекции. В большинстве случаев заболевание протекает без проявления клинических симптомов [9].

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — это вторая, а в некоторых странах первая по частоте злокачественная опухоль в мире после рака молочной железы, поражающая молодых женщин [18]. Ежегодно в мире диагностируется более 500 тыс. новых случаев цервикального рака, каждые 2 мин одна женщина умирает от рака шейки матки. В России ежедневно от этой болезни погибает 20 женщин [19]. Более 70% всех случаев рака шейки матки, как в мире, так и в нашей стране, вызвано 16 и 18-м типами [8, 20].

РАК ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Ежегодно в мире регистрируется более 40 000 случаев рака вульвы и влагалища. К сожалению, в России нет данных по заболеваемости и смертности от рака вульвы и влагалища, однако, известно, что эти заболевания составляют 5% всех раков аногенитальной области. ВПЧ 16 и 18-го типов вызывают более 1/3 всех случаев рака вульвы (36%) и более половины всех случаев рака влагалища (58%). Почти каждый десятый случай рака влагалища (9,3%) вызван ВПЧ 6 и 11-го типов, которые считаются низкоонкогенными [11].

АНАЛЬНЫЙ РАК

Ежегодно в мире регистрируется около 100 000 случаев анального рака. При этом у женщин он встречается в полтора раза чаще, чем у мужчин. Среди мужчин анальный рак встречается прежде всего у лиц гомосексуальной ориентации, но регистрируются случаи возникновения анального рака и у гетеросексуальных мужчин. В исследованиях было показано, что анальная ВПЧ-инфекция чаще связана с анальным сексом, хотя возможны другие пути передачи (мануальный, контактный) [21–24].

ВПЧ 16 и 18 вызывают почти 75% всех случаев анального рака. Удельный вес других типов ВПЧ — 0,1–3,5% [8].

РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Рак полового члена плохо регистрируется во многих странах мира, в том числе и в России. По оценкам ВОЗ, рак полового члена составляет 0,5% всех онкологических заболеваний у мужчин. Географическая корреляция между случаями рака пениса и цервикального рака, а также соответствие этих двух видов новообразований в женатых парах вызывала предположение об общей этиологии [25].

ВПЧ 16 и 18-го типов вызывают 38% всех случаев рака полового члена, ВПЧ 6 и 11-го типов — 5%, роль других типов ВПЧ незначительна [8].

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ — КОНДИЛОМЫ

Более 90% всех случаев аногенитальных бородавок вызываются ВПЧ 6 и 11-го типов [5]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 42 млн случаев аногенитальных бородавок.

26 сентября 2012 г. на Форуме «Мать и дитя» были представлены (В. Н. Прилепская, М. А. Гомберг) результаты первого всероссийского исследования «Распространенность аногенитальных бородавок в клинической практике специалистов в РФ» (данные не опубликованы) (табл.).

Анализируя полученные данные, можно подтвердить высокую распространенность кондилом с условием, что в анализе не могли учитываться пациенты, не обращавшиеся за медицинской помощью. Интересен и тот факт, что в отличие от злокачественных поражений наружных половых органов генитальными кондиломами в равной степени страдают как женщины, так и мужчины. Распространенность аногенитальных бородавок в РФ среди мужчин и женщин 18–60 лет составляет в среднем 9,2%. При этом максимальная распространенность выявлена у молодых девушек и женщин 18–24 лет (14,5%).

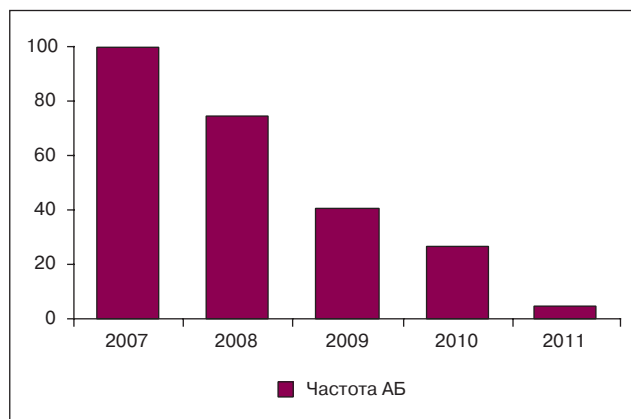
РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ (РРП)

При прохождении ребенка при рождении через родовые пути возможно его инфицирование 6 и 11-м типами, которые обуславливают развитие 99,6% рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей.

Таблица. Распространенность генитальных кондилом в России

Возраст (годы)	Распространенность (%)	
	Женщины (95% ДИ)	Мужчины (95% ДИ)
18–24	14,5 (12,6; 16,5)	11,0 (9,4; 12,7)
25–29	12,6 (10,3; 14,8)	11,4 (8,9; 13,9)
30–34	8,9 (6,7; 11,2)	12,1 (9,1; 15,1)
35–39	6,0 (3,7; 8,3)	8,7 (5,9; 11,5)
40–44	4,6 (2,5; 6,8)	6,0 (3,5; 8,5)
45–49	3,0 (1,0; 5,1)	3,5 (1,0; 6,0)
50–54	1,9 (0; 3,9)	2,4 (0,5; 4,2)
> 54	1,5 (0; 4,5)	2,8 (0; 5,9)

Рис. Эффективность защиты (%) от аногенитальных бородавок (АБ) в популяции (данные по Австралии)



РРП часто рецидивирует, и дети могут многократно в течение года подвергаться удалению папиллом гортани (до 20–100 операций). Практически 100% случаев РРП вызываются ВПЧ 6 и 11-го типа [5]. У взрослых лиц развитию РРП способствует орально-генитальный путь передачи ВПЧ.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз папилломавирусной инфекции ставится на основании:

- клинических проявлений;
- гистологического исследования;
- данных кольпоскопии;
- определения ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции.

ЛЕЧЕНИЕ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Наиболее эффективным и перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление измененных тканей проводится на фоне системного лечения. Специфической противовирусной терапии не существует, поэтому проведенное ранее лечение не может защитить от рецидивов заболевания, то есть, по сути, лечение является симптоматическим.

ПРОФИЛАКТИКА

Особое место в первичной профилактике папилломавирусной инфекции занимает применение противовирусных ВПЧ-вакцин.

В настоящее время в мире существуют две вакцины против ВПЧ: четырехвалентная вакцина, позволяющая защитить от самых распространенных типов ВПЧ — 6, 11, 16, 18 и двухвалентная, защищающая от 16 и 18-го типов. Изначально обе вакцины были показаны для девочек и молодых женщин. Учитывая факт, что ВПЧ поражает лиц обоих полов в любом возрасте, а также вызывает большой спектр заболеваний, проводились расширенные клинические исследования, которые научно подтвердили более широкие возможности вакцинации против ВПЧ. В результате, четырехвалентная вакцина имеет следующие показания для применения: профилактика рака шейки матки, рака

вульвы, рака влагалища, рака анального канала, аногенитальных кондилом; разрешена для девочек/женщин в возрасте 9–45 лет и мальчиков/мужчин в возрасте 9–26 лет [26].

РАСШИРЕНИЕ СПЕКТРА ЗАЩИТЫ ОТ АНОГЕНИТАЛЬНОГО РАКА

В клинических исследованиях четырехвалентной вакцины участвовало 24 358 девочек и женщин от 9 до 45 лет из стран Европы, Северной и Южной Америки, Африки и Азии [27–29]. Защита вакцинированных от предрака и рака шейки матки составила 98%, от предраковых поражений и рака вульвы и влагалища — 100%, от развития аногенитальных кондилом — 99% [30, 31].

У женщин старшего возраста (от 24 до 45 лет) четырехвалентная вакцина была эффективна для профилактики персистирующей инфекции, предраковых поражений, аногенитальных кондилом в 88,7% случаев [15].

ВАКЦИНАЦИЯ ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА

В международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 4055 мальчиков и молодых мужчин в возрасте 9–26 лет были вакцинированы четырехвалентной вакциной против ВПЧ или плацебо [29, 32].

У юношей и мужчин четырехвалентная вакцина предотвращала наружные генитальные поражения (аногенитальные кондиломы и предраковые поражения перинеальной, перианальной области и пениса), вызванные ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, в 90,6% случаев, а также предраковые поражения анального канала в 77,5% случаев.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ НА УРОВНЕ СТРАНЫ

Вакцинация против ВПЧ показала свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, на основании чего она рекомендована ВОЗ для включения в календари прививок всех стран мира. Уже несколько стран обнародовали первые результаты национальных программ вакцинации (Австралия, США, Швеция, Германия, Бельгия). В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные иммунизационные программы более чем 42 стран мира, а в 3 странах — в том числе и для мальчиков.

В крупном популяционном исследовании, проведенном в Австралии, собираются данные по заболеваемости аногенитальными кондиломами у обратившихся в клиники сексуального здоровья пациентов за период с 2004 по 2011 г. Среди мужчин и женщин с гетеросексуальной ориентацией этот показатель в первые 3 года исследования не менялся (с 2004 по 2006 г.). С началом массовой вакцинации молодых девушек и женщин (2007) отмечено постепенное снижение частоты новых случаев кондилом среди молодых женщин вплоть до полного исчезновения (рис.). Кроме того, снижение случаев кондилом на 28% произошло и у гетеросексуальных (не вакцинированных!) молодых мужчин. Снижение выявления генитальных кон-

диллом произошло на уровне популяции — это первый эпидемиологический маркер эффективности программ вакцинации.

В Центре семейной вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН вакцинация мальчиков и молодых мужчин квадринальной вакциной уже проводится, так же, как и вакцинация женщин старше 26 лет. Накопленный опыт вакцинации говорит о ее хорошей переносимости и безопасности для пациентов любого пола и возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Munoz N., Castellsague X., Bosch F.X., Tafur L., de Sanjose S., Aristizabal N., Ghaffari A.M., Shah K.V. Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the disease. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88 (15): 1068–75.
2. Castellsague X., Ghaffari A., Daniel R.W., Bosch F.X., Munoz N., Shah K.V. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997; 176 (2): 353–61.
3. Burd E.M. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16: 1–17.
4. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and typespecific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008; 26S: K1–K16.
5. Brown D.R. et al. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3316–3322.
6. Koutsky L. *Am J Med.* 1997; 102: 3–8.
7. Strauss S., Sastry P., Sonnex C., Edwards S., Gray J. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect.* 2002; 78: 135–138.
8. GLOBOCAN 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010.* Accessed on 09/09/2012.
9. Асламазян Л.К., Намазова Л.С., Галицкая М.Г. Генитальные кондиломы. Распространенность, этиология, лечение и профилактика. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (5): 14–17.
10. Castle P.E. et al. *J Infect Dis.* 2005; 191: 808–816.
11. Munoz N., Mendez F., Posso H. et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004; 15: 2077–87.
12. de Sanjose S., Diaz M., Castellsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 453–59.
13. Wellings K., Collumbien M., Slaymaker E. et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet.* 2006; 368: 1706–28.
14. Betsey Stevenson, Justin Wolfers. Marriage and divorce: changes and their driving forces. *J Econ Pers.* 2006; 21: 27–52.
15. Atlante M., Pagnini M., Villaccio B. et al. L'infezione da HPV come malattia di coppia. Prevalenza dell'infezione nel partner maschile. *Minerva Ginecol.* 1999; 51 (5): 161–164.
16. Frega A., Stentella P., Villani C. et al. Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20 (3): 228–230.
17. Parkin D.M., Bray F. *Vaccine.* 2006; 24 (Suppl. 3): S11.
18. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки. *Педиатрическая фармакология.* 2006; 3 (6): 55–57.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПЧ вызывает широкий спектр заболеваний как у женщин, так и у мужчин. В современном мире есть возможность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний: рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, что было доказано в крупных клинических исследованиях. Учитывая высокое бремя этих заболеваний, ВОЗ рекомендует включить ВПЧ-вакцинацию в календари прививок всех стран мира.

19. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase. Lyon, France. 2010; 10.
20. Роговская С.И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012; 1 (62).
21. Palefsky J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1998; 23: 15–20.
22. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Da Costa M., Greenblatt R.M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001; 183 (3): 383–91.
23. Xi L.F., Critchlow C.W., Wheeler C.M., Koutsky L.A., Galloway D.A., Kuypers J. et al. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res.* 1998; 58 (17): 3839–44.
24. Critchlow C.W., Hawes S.E., Kuypers J.M., Coldbaum G.M., Holmes K.K., Surawicz C.M. et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS.* 1998; 12 (10): 1177–84.
25. Micali C., Nasca M.K., Innocenzi O., Schwartz R.A. Penile cancer. *J Ar Acad Dermatol.* 2006; 54 (3): 369–91.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Гардасил» (08.06.2012).
27. Paavonen J. et al. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Current medical research and opinion.* 2008; 24 (6): 1623–1634.
28. Castellsague X. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *British Journal of Cancer.* 2011. P. 1–10.
29. Giuliano A.R., Palefsky J.M., Goldstone S. et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med.* 2011; 5: 364.
30. Kjaer S.K. et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine against high-grade cervical and external genital lesions through end-of-study. *Cancer Prev Res.* 2009; 2 (10).
31. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ.* 2010; 340: 3493.
32. Giuliano A.R., Tortolero-Luna G. Epidemiology of Human Papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008; 26: 17–27.