

Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки

Н. В. Зароченцева¹, О. И. Трушина², Е. Г. Новикова²,
И. И. Баранов³, П. Д. Лопухов*⁴, О. В. Ровинская⁵

¹ ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» Москва

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁵ ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва

Резюме

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов ввиду того, что заболеваемость им на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению. Неуклонный рост заболеваемости, высокие показатели смертности, тенденция к «омоложению» болезни, сложности в выявлении заболевания на ранней стадии определяют поиск новых научно обоснованных подходов к решению проблемы РШМ. Перспективным направлением профилактики ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточного рака и аденокарциномы является профилактическая вакцинация против ВПЧ, так как установлена роль ВПЧ-инфекции в процессах канцерогенеза.

Целью данной работы является обобщение имеющихся на сегодняшний день эпидемиологических данных о РШМ, о роли ВПЧ-инфекции в развитии РШМ и о достижениях в профилактике предраковых поражений и рака шейки матки, в первую очередь посредством вакцинации против ВПЧ-инфекции. **Заключение.** Создание вакцин для профилактики типов ВПЧ, обладающих наибольшей онкогенностью, является значительным достижением биомедицинской научно-исследовательской области в целом. Успешная разработка группы вакцинных препаратов, которые можно с уверенностью назвать вакцинами XXI века, позволяет надеяться на то, что у современной медицины имеются возможности для снижения популяционного онкологического риска и уменьшения вероятности раннего возникновения РШМ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Вакцинация против ВПЧ обеспечивает не только эпидемиологическое благополучие, но и приведет к снижению заболеваемости и смертности от такого грозного осложнения папилломавирусной инфекции как РШМ.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, вирус папилломы человека, ЦИН, рак шейки матки, вакцины против ВПЧ, эффективность вакцин

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Зароченцева Н. В., Трушина О. И., Новикова Е. Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 98–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>.

Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention

NV Zarochentseva¹, OI Trushina², EG Novikova², II Baranov³, PD Lopukhov**⁴, OV Rovinskaya⁵

¹State Budgetary Institution of Public Health «The Scientific Research Institute of Gynecology and Obstetrics of Moscow Region», Moscow, Russian Federation

² P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

* Для переписки: Лопухов Платон Дмитриевич, к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 107113, Москва, ул. Шумкина, д. 17/16. +7 (916) 103-15-34, PL2211@yandex.ru. ©Зароченцева Н. В. и др.

** For correspondence: Lopukhov Platon Dmitrievich, Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 17/16 Shumkina Street, apt. 134, Moscow, 107113, Russia. +7(916)103-15-34, PL2211@yandex.ru. ©Zarochentseva NV et al.

³ National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Cervical cancer (CC) continues to be the focus of attention of oncologists all over the world due to the fact that the incidence of it over the past decades has not tended to decrease. The steady increase in morbidity, high mortality rates, and the tendency to «rejuvenate» the disease, the relatively low detection rate of the early stages of the disease due to poor results of cytological screening predetermine the search for new scientifically based approaches to solving cervical cancer problems. A promising direction for the prevention of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma associated with human papillomavirus (HPV) is prophylactic vaccination against HPV, the need for which is due to the role of HPV infection in carcinogenesis processes. **The aim** of this article is to summarize the currently available data on advances in the prevention of precancerous lesions and cervical cancer, primarily through vaccination against HPV infection. **Conclusions.** The creation of vaccines for the prevention of oncogenic HPV types is a significant achievement in the biomedical research area. The successful development of a group of vaccines, which can confidently be called the vaccines of the 21st century, gives us hope that modern medicine has the potential to reduce population cancer risk and reduce the likelihood of early onset of cervical cancer. Demonstration of the efficacy and feasibility of routine HPV vaccination programs in a number of countries demonstrates encouraging progress in solving cervical cancer problems. Vaccination against HPV will not only ensure epidemiological well-being, but also lead to a decrease in morbidity and mortality from such a terrible complication of human papillomavirus infection – cervical cancer.

Key words: HPV-infection, human papillomavirus, CIN, cervical cancer, HPV vaccines, vaccines efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Zarochentseva NV, Trushina OI, Novikova EG et al. Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (6): 98–108 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108).

Рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов ввиду того, что эта патология на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению распространения. В мире проживает 2 784 млн женщин в возрасте 15 лет и старше, которым грозит риск развития рака шейки матки. Текущие оценки показывают, что каждый год у 569 847 женщин диагностируется рак шейки матки и 311 365 умирают от этой болезни. Рак шейки матки занимает третье место в структуре злокачественных онкологических заболеваний у женщин и второе – у женщин в возрасте от 15 до 44 лет (после рака молочной железы) [1]. Каждый день в мире умирает 853 женщины от РШМ.

Для России проблема РШМ, безусловно, также актуальна – в структуре онкологической заболеваемости женщин 5% всех злокачественных опухолей и 31% всех неоплазий женской репродуктивной системы приходится на РШМ. Ежегодно регистрируется около 15 тыс. новых случаев РШМ и более 6 000 летальных исходов. За последние 10 лет отмечается увеличение числа женщин со злокачественными новообразованиями шейки матки: прирост составляет 25,8%, среднегодовой темп прироста – 2,2%, прирост смертности – 4,5%. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–39 лет, тогда как у женщин со злокачественными новообразованиями другой локализации – на 70–80 лет. Актуальность проблемы РШМ обусловлена также тенденцией к «омоложению» болезни. Прирост

заболеваемости с 2007 г. по 2017 г. среди женщин репродуктивного возраста составил 49,3%. Интенсивное повышение показателя распространенности цервикального рака особенно заметно в группе женщин моложе 29 лет, в которой за последние 20 лет прирост заболеваемости достиг более 200%. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний у женщин до 30 лет. В возрастной группе 25–40 лет инвазивные формы РШМ составляют около 30%. Эта патология является главной причиной смерти женщин в возрасте 15–39 лет. Данный факт особенно тревожен, так как эта группа женщин наиболее активна в репродуктивно значимой части населения, а также в социальном отношении [2]. Таким образом, РШМ является не только медицинской, но и социальной проблемой.

РШМ отвечает все критериям, служащим основанием для проведения популяционного скрининга: заболевание является актуальным для здравоохранения; имеет длительный период развития (10 лет); достаточно надежно распознается в преклинической фазе; наличествуют цитологические скрининг-тесты. Цитологический скрининг рассматривается как вторичная профилактика РШМ, целью которого является выявление предопухолевых заболеваний, ранних стадий рака, в первую очередь рака *in situ*, в также проведения своевременного лечения [3]. Информативность цитологического скрининга РШМ варьирует от 50 до 87% [4]. Возможные ложноотрицательные результаты

исследования могут приводить к потере онкологических больных, которым могла быть оказана адекватная помощь на ранних этапах опухолевого процесса. Следовательно, достоверность метода не дает 100% профилактического эффекта [5]. Кроме того, скрининг-тест не выявляет причину заболевания – онкогенную ВПЧ-инфекцию [6].

Неуклонный рост заболеваемости, высокие показатели смертности, тенденция к «омоложению» болезни, сложности с выявлением ранних стадий заболевания определяют поиск новых научно обоснованных подходов к решению проблемы РШМ. Тот факт, что рост заболеваемости РШМ и смертности сохраняются на протяжении многих лет, несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, свидетельствует о том, что решающее значение в противораковой борьбе принадлежит первичной и специфической профилактике.

Совокупность эпидемиологических и экспериментальных данных позволила однозначно утверждать, что РШМ относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, передаваемой половым путем [7]. Открытие этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) является величайшим достижением в изучении канцерогенеза. Установление причинной связи между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и РШМ определило новый подход к решению проблемы заболеваемости цервикальным раком с учетом достижений современной медицины.

ПВИ является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем. В мире инфицировано ВПЧ около 660 млн человек, в течение всей жизни 70–80% населения контактирует с этим вирусным агентом с 60–65% вероятностью заражения [1]. Частота возникновения ВПЧ-инфекции увеличивается в пубертатном возрасте с момента начала половой жизни: в течение 2–3х лет ПВИ встречается примерно у 50% женщин [8]. В большинстве случаев элиминация инфекции происходит в течение 12 мес., однако у 40% женщин наблюдается персистенция вируса в эпителиоцитах шейки матки в течение года и более длительного времени, что увеличивает риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) в последующие годы. От момента инфицирования ВПЧ до появления инвазивного опухолевого процесса проходит в среднем 8–10 лет [9].

Идентифицировано более 220 различных типов ВПЧ, которые классифицируются на основе анализа последовательности генов ДНК, кодирующих протеид L1 капсида вируса. Отдельные типы ВПЧ потенциально могут приводить к развитию злокачественных новообразований (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82). Эти типы вирусов относятся к группе высокого онкологического риска и обнаруживаются в 95–100% преинвазивных и инвазивных формах РШМ (общемировые статистические данные) [10]. Аналогичный характер распределения

прослеживается и при цитопатологических изменениях в цервикальном эпителии (высокодифференцированной плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии) [11].

Из тех ВПЧ, которые имеют высокий риск в отношении возникновения РШМ, наибольшим злокачественным потенциалом обладают 16 и 18 типы, ответственные более чем за 70% случаев цервикального рака [12]. В России и Восточной Европе преобладающее большинство всех случаев РШМ вызваны именно этими типами вирусов [13]. При плоскоклеточном РШМ наиболее часто идентифицируются ВПЧ 16 типа (более 50% случаев РШМ) и ВПЧ 18 типа (от 15 до 20%). Эти типы ВПЧ в большей степени, чем остальные приводят к персистенции вирусного генома, интеграции вирусной ДНК в клеточный геном и к нарушению контроля деления клеток макроорганизма [14]. Немаловажное значение с точки зрения онкогенеза имеют ВПЧ 31, 33, 35, 45, 52 и 58-го типов. Частота идентификации данных типов ВПЧ при незначительных выраженных цитопатологических изменениях в цервикальном эпителии в среднем примерно такая же, что и при инфицировании ВПЧ 16-го типа, однако в Азии они могут обнаруживаться до 78%, в Европе – до 88% случаев [15].

Распределение типов ВПЧ при плоскоклеточном раке и аденогенном раке, прогноз которого хуже, несколько отличается. Основное различие состоит в том, что более важную роль играет ВПЧ 18-го типа (идентифицируется в 30% случаев), и то, что 16, 18 и 45-й типы ВПЧ выявляются более чем у 85% лиц с аденокарциномой. Приведенные статистические данные представляют собой определенный интерес в том свете, что железистый рак зачастую остается не выявленным при применении цитологических методов диагностики на ранних стадиях патологии [16]. Перспективным направлением профилактики ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака и аденокарциномы является профилактическая вакцинация, необходимость в которой обусловлена ролью ВПЧ-инфекции в процессах канцерогенеза. Вакцинация признана во всем мире как наиболее эффективное, безопасное и экономичное средство предупреждения инфекционных заболеваний и благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями.

ВПЧ-вакцины – рекомбинантные, т.е. не содержат вирусный генетический материал. В их состав входят вирусоподобные частицы – VLP-фрагменты белка внешней оболочки вируса, иммунологически имитирующие естественную инфекцию ВПЧ и стимулирующие образование типоспецифических антител к белку L1 капсида. причем выраженность антителообразования в 100 раз превосходит ту, что наблюдается в естественных условиях при контакте с генитальными типами ВПЧ. Также вакцины содержат гидроксид алюминия, необходимый для активизации сильного иммунного ответа, что

особенно важно в препубертатном возрасте (пятый критический период созревания иммунной системы) [17].

Полученные в ходе многочисленных клинических исследований данные свидетельствуют о том, что иммунная защита осуществляется опосредованно путем индуцирования вирусоподобными частицами L1 образование в плазме крови высоких концентраций IgG (преимущественно нейтрализующих IgG) – основного иммуноглобулина в составе цервикального секрета. Этот иммуноглобулин способен к трансудации через базальную мембрану эпителиальных клеток в шейке матки, в частности в месте перехода плоского эпителия в цилиндрический. Антитела накапливаются в достаточных концентрациях для того, чтобы инактивировать вирусные частицы, тем самым предотвращая возникновение инфекционного процесса [18]. Согласно результатам проспективных исследований, сероконверсия к вирусоподобным частицам ВПЧ 16-го типа наблюдается у 70–90% женщин, её средняя продолжительность составляет 8 месяцев [19].

Потенциально вакцинация может предупредить до 70% всех случаев РШМ, до половины случаев предраковых изменений. Иными словами, стратегия специфической профилактики РШМ способна уменьшить частоту возникновения цитопатологических изменений в шейке матки. Степень защиты зависит от наличия контактов с ВПЧ до проведения вакцинации, в связи с чем целесообразно проведение иммунизации до начала половой жизни. Целевую группу должны составлять девочки 9–13 лет, не ведущие половую жизнь [20].

В мире зарегистрированы три вакцины против ВПЧ:

- 2006 г. – тетравалентная (против типов 6, 11, 16, 18) 4ВПЧ: защищает от РШМ, рака вульвы, влагиалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ*. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет;
- 2007 г. – двухвалентная (против типов 16 и 18) 2ВПЧ: защищает от РШМ (плоскоклеточный, аденокарцинома), рака вульвы, влагиалища, цервикальных интраэпителиальных неоплазий различных степеней (а также вульварной и вагинальной интраэпителиальной неоплазии), ASC-US и персистирующей ВПЧ-инфекции. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 45 лет.
- 2014 г. – девятивалентная (против типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) 9ВПЧ: рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 26 лет – профилактика рака и предраковых поражений шейки матки, анального канала, вульвы, влагиалища, а также аногенитальных кондилом; мальчикам

9–15 лет: профилактика рака и предраковых поражений анального канала, а также аногенитальных кондилом [21].

Существуют трехдозовые (0–2–6 месяцев) и двухдозовые (0–6 месяцев) схемы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По данным ВОЗ, двухдозовая вакцинация не менее эффективна, чем трехдозовая схема [20].

Эксперты ВОЗ указывают на то, что для оценки влияния вакцинации против ВПЧ в профилактике РШМ в качестве конечных точек могут быть выбраны:

- распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди молодых женщин (и мужчин) сразу после вступления в половую жизнь;
- число случаев CIN II-III и аденокарциномы *in situ* (AIS);
- число случаев РШМ [22].

Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в различных странах мира. В настоящее время 86 стран (большинство стран Европы, США, Австралия, страны Африки) уже включили вакцинацию против ВПЧ в национальные календари профилактических прививок [23]. В связи с особенностью течения вызываемого ВПЧ инфекционного процесса и ассоциированных с ним предраковых и раковых заболеваний, оценка эффективности вакцинации проводится в кратко-, средне- и долгосрочной перспективе: к краткосрочным ранним результатам относят снижение инфицированности ВПЧ и заболеваемости аногенитальными кондиломами; к промежуточным – снижение частоты предраковых поражений (CIN); к долгосрочным – снижение заболеваемости и смертности от РШМ у женщин репродуктивного возраста. Максимальный эффект от вакцинации достигим лишь при высоком охвате прививками целевого контингента [24].

Несмотря на большое число государств, где профилактика ПВИ проводится посредством вакцинации, немногие из них могут продемонстрировать ее эффективность в виду крайне сложной оценки быстрого эффекта начала вакцинации против ВПЧ, так как процесс развития CIN и инвазивного РШМ занимает длительный период (8–10 лет). Кроме того, в странах должна быть хорошо развита система мониторинга как распространенности вируса, так и вызываемых им заболеваний [25,26].

На данный момент опубликованы итоги нескольких национальных программ по оценке эффективности профилактической иммунизации женщин против ВПЧ. В Скандинавских странах (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция) в рамках первого международного клинического исследования FUTURE II, у 2084 женщин в возрасте от 15 до 26 лет, получивших 3 дозы тетравалентной ВПЧ вакцины с 2002 по 2006 гг., выполнялась оценка эффективности вакцинопрофилактики. С 2006 по 2018 гг. каждые 2 года в течение 12 лет в популяции вакцинированных и не вакцинированных

Таблица 1. Эффективность вакцинации в странах Скандинавии: 12 лет с момента регистрации [28]
Table 1. Vaccination effectiveness in Scandinavian countries: 12 years since registration [28]

Конечная точка End point	Число участников (n) Number of participants (n)	Количество случаев Number of cases	Заболеваемость на 100 человеко-лет по риску развития (95% ДИ) Incidence per 100 person-years at risk of development (95% CI)	Эффективность вакцинации (%) Vaccination effectiveness (%)
ВПЧ 6, 11, 16, 18 – ассоциированные ЦИН, рак вульвы и влагалища HPV 6, 11, 16, 18 – associated CIN, vulvar and vaginal cancers	2274	1	0.0 (0.0–0.0)	100
По длительности с 1 дня базового исследования Duration from 1 day of baseline study				
4 года или меньше 4 years or less	2149	0	0.0 (0.0–0.4)	–
От 4 до 6 лет From 4 to 6 years	2273	0	0.0 (0.0–0.1)	–
От 6 до 8 лет From 6 to 8 years	2332	1	0.0 (0.0–0.1)	–
От 8 до 10 лет From 8 to 10 years	2111	0	0.0 (0.0–0.1)	–
От 10 до 12 лет From 10 to 12 years	1495	0	0.0 (0.0–0.2)	–
От 12 до 14 лет From 12 to 14 years	140	0	0.0 (0.0–16.0)	–
По типу поражения By type of lesion				
ЦИН 1 CIN 1	2126	1	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 2 и выше CIN 2 and higher	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 2 CIN 2	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 3 и выше CIN 3 and higher	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
ЦИН 3 CIN 3	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Аденокарцинома <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i>	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак шейки матки Cervical cancer	2126	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак вульвы Vulvar cancer	2274	0	0.0 (0.0–0.0)	–
Рак влагалища Vaginal cancer	2274	0	0.0 (0.0–0.0)	–

Примечание: ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
 Note: CIN – cervical intraepithelial neoplasia

женщин проводили сравнительный анализ частоты случаев ВПЧ типов 16, 18, ассоциированных с CIN 2+. Результаты исследования S. K. Kjaer и соавт. показали отсутствие новых случаев патологии цервикального эпителия за длительный период наблюдения (табл. 1). Продemonстрирована продолжительная защита женщин, вакцинированных

тетравалентной ВПЧ вакциной, в течение, по меньшей мере, 10 лет с тенденцией сохранения непрерывной защиты вплоть до 12 лет последующего наблюдения [27,28].

В Финляндии, где национальная программа вакцинации против ВПЧ стартовала в 2013 г. в рамках исследований FUTURE и PATRICIA (регистрационных

Таблица 2. Количество и частота различных видов инвазивного рака, ассоциированных с ВПЧ, среди вакцинированных и невакцинированных женщин 14 лет и старше [24]

Table 2. The number and frequency of various types of HPV-associated invasive cancer among vaccinated and unvaccinated women 14 years of age and older [24]

Вид новообразования Type of neoplasm	Группа вакцинированных (ВПЧ 16/18 и ВПЧ 6/11/16/18): n (сумм) – 9529 возраст – 14–17 лет (частота; 95% ДИ) Vaccinated group (HPV 16/18 and HPV 6/11/16/18): n (sum) – 9529 age – 14–17 years (frequency; 95% CI)	Группа невакцинированных n (сумм) – 17838 возраст – 14–19 лет (частота; 95% ДИ) Unvaccinated group n (sums) – 17838 age – 14–19 years (frequency; 95% CI)
Рак шейки матки Cervical cancer	0	8 (6.4; 3.2–13)
Рак вульвы Vulvar cancer	0	1 (0.8; 0.1–5.7)
Орофарингеальный рак Oropharyngeal cancer	0	1 (0.8; 0.1–5.7)
Другие виды рака, ассоциированные с ВПЧ Other cancers associated with HPV	0	0
Все виды рака, ассоциированные с ВПЧ All types of cancer associated with HPV	0	10 (8; 4.3–15)
Неассоциированные с ВПЧ виды рака: Cancer types not associated with HPV:		
Рак груди Breast cancer	2 (3; 0.8–12)	10 (8; 4.3–15)
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1 (1.5; 0.2–11)	9 (7.2; 3.8–14)
Меланома Melanoma	3 (4.6; 1.5–14)	13 (10.5; 6.1–18)
Рак кожи (не меланома) Skin cancer (not melanoma)	2 (3; 0.8–12)	3 (2.4; 0.8–7.5)

исследований тетравалентной и бивалентной вакцин соответственно, в группе не вакцинированных женщин ($n = 17\,838$, возраст 14–19 лет) зарегистрировано 8 случаев ВПЧ-ассоциированного РШМ, тогда как в группе вакцинированных женщин ($n = 9\,529$, возраст 14–17 лет) не выявлено ни одного случая ВПЧ-ассоциированного цервикального рака. Таким образом, достигнута 100% (95% ДИ:16;100) общая эффективность в предотвращении инвазивного РШМ среди вакцинированных девушек в сравнении с невакцинированными (табл. 2) [24].

Вакцинация против ВПЧ 6., 11, 16, 18 типов входит в Национальный календарь вакцинации США с 2006 г. Согласно данным популяционных исследований, отмечена значительно более низкая распространенность у женщин 15–19 лет типов ВПЧ, против которых проводилась вакцинация (2007–2010 гг.), в сравнении с периодом до вакцинации (2003–2006 гг.). Распространенность ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 снизилась на 56%, 16, 18 – на 50% (рис. 1) [29]. Зарегистрировано сокращение распространенности ВПЧ типов 16, 18, ассоциированных с CIN2+, с 53,6% (2008 г.) до 28,4%

(2012 г.) среди женщин ($n = 259$), которые получили хотя бы одну дозу тетравалентной ВПЧ вакцины ($p < 0,001$). Значимого снижения CIN2+ среди невакцинированных женщин ($n = 364$) и женщин с неизвестным статусом ($n = 455$) не отмечено (рис. 2) [30]. В исследовании, целью которого явилось проведение сравнительного анализа числа случаев РШМ до и после вакцинации против ВПЧ (старт в 2006 г.), с 2001 г. по 2014 г., зарегистрировано снижение заболеваемости на 29% у женщин в возрасте 15–24 лет и на 13% – 25–39 лет [31]. Таким образом, отмечено сокращение числа случаев CIN2+ и РШМ среди молодых женщин после начала вакцинации против ВПЧ.

Важные данные по снижению заболеваемости РШМ среди вакцинированных женщин были получены в Австралии. Эта страна одна из первых в мире в 2007 г. внедрила широкомасштабную финансируемую государством национальную программу вакцинации против ВПЧ четырех типов (6, 11, 16, 18) по 3-х дозовой схеме. В основную вакцинируемую когорту вошли девочки 12–13 лет, в намерывающую когорту – девушки и молодые женщины в возрасте от 13 до 26 лет. Охват

Рисунок 1. Распространенность вакцинных типов ВПЧ после введения программы вакцинации против ВПЧ [29]
Figure 1. Prevalence of HPV vaccine types after the introduction of the HPV vaccination program [29]

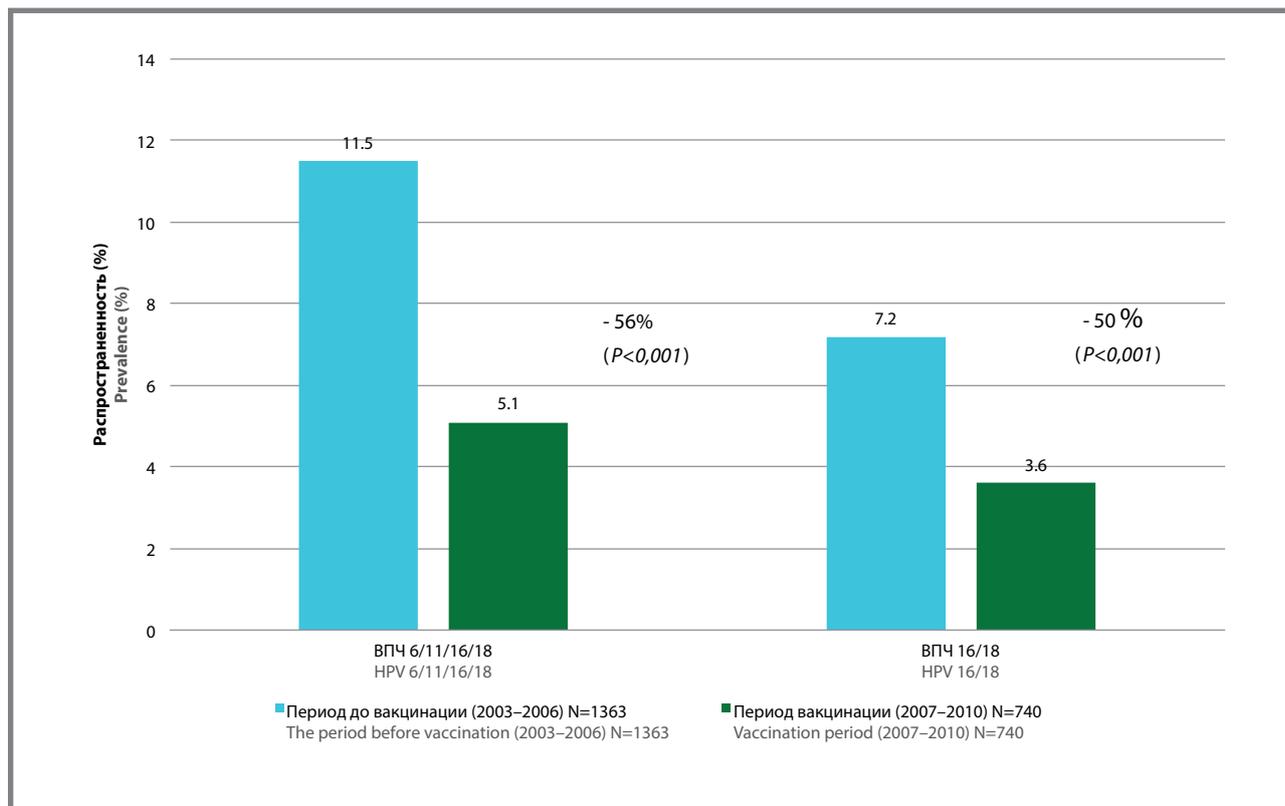
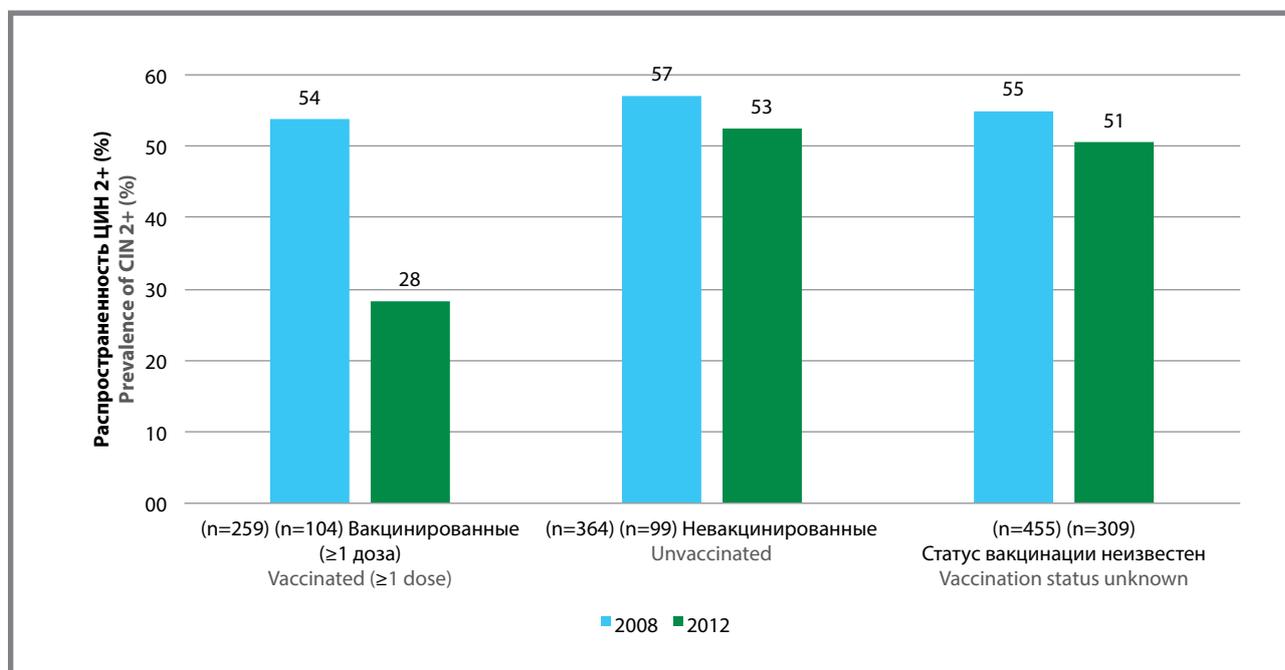


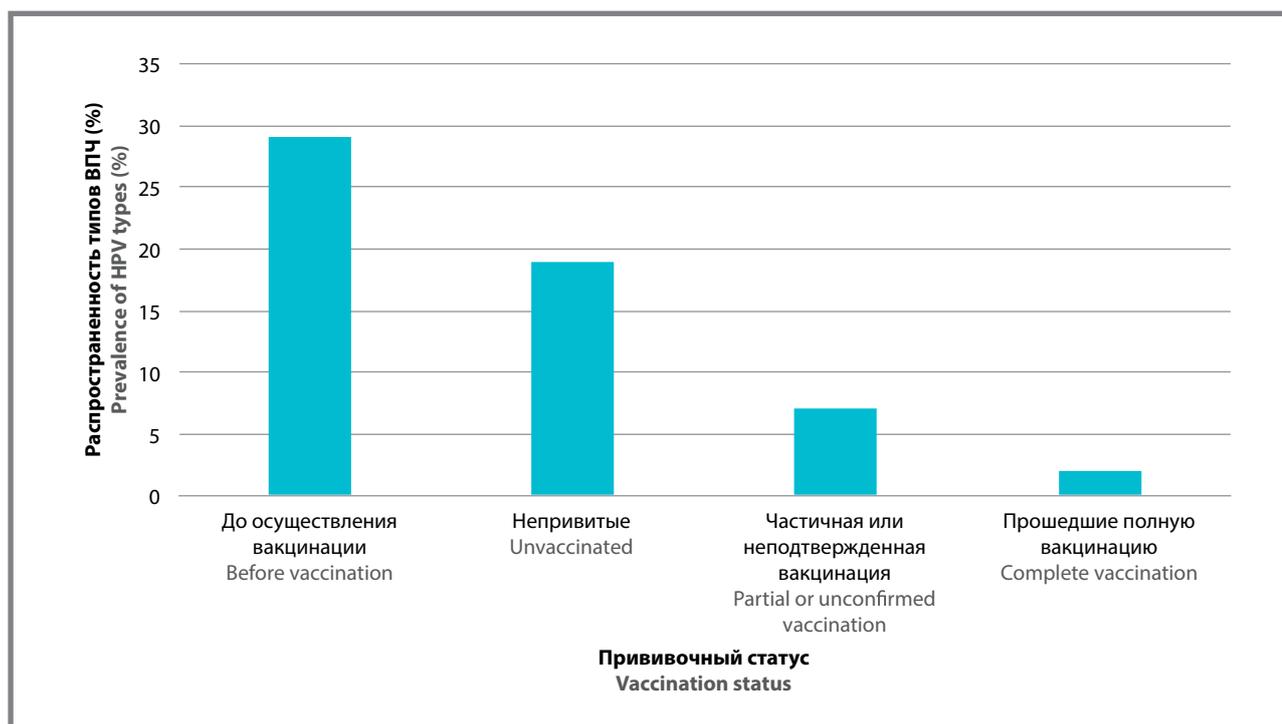
Рисунок 2. Эффект вакцинации 4-ВПЧ в отношении ВПЧ 16/18-ассоциированных ЦИН 2+ в США [30]
Figure 2. The effect of 4-HPV vaccination against HPV 16/18-associated CIN 2+ in the USA [30]



вакцинацией составил около 70% (максимальный охват был среди девочек 12–13 лет). По данным из регистра цервикальной цитологии одного из штатов Австралии, к 2009 г., то есть через 3 года после начала плановой вакцинации, зарегистрировано снижение частоты предраковых поражений

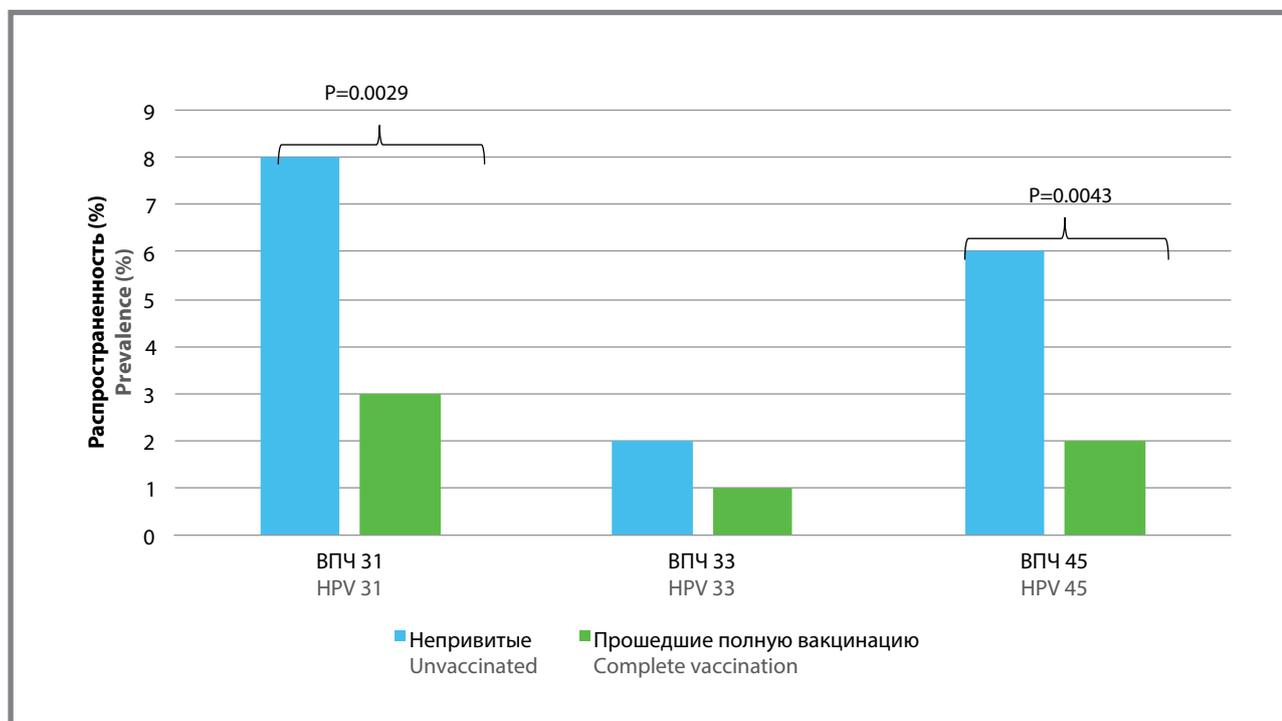
шейки матки на 38% среди девушек младше 18 лет. В других возрастных группах статистически значимой разницы не выявлено [32]. Популяционный анализ эффективности тетравалентной ВПЧ вакцины в рамках клинического исследования у вакцинированных (не менее 1 дозы) в сравнении

Рисунок 3. Распространенность 6, 11, 16, 18 типов ВПЧ среди женщин Австралии после введения вакцинации [33]
Figure 3. Prevalence of 6, 11, 16, 18 types of HPV among Australian women after vaccination [33]



Примечание: * $p < 0.05$; ** $p < 0.0001$, в сравнении с группой до осуществления вакцинации
 Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.0001$, in comparison with the group before vaccination

Рисунок 4. Распространенность невакцинных типов ВПЧ среди женщин Австралии после введения вакцинации [33]
Figure 4. Prevalence of non-vaccine HPV types among Australian women after vaccination [33]



с невакцинированными за 9-летний период наблюдения показал снижение распространенности типов ВПЧ 6, 11, 16, 18, входящих в состав 4ВПЧ, на 92% в когорте женщин 18–35 лет независимо от прививочного статуса (рис. 3). Установлено значительное снижение распространенности

определенных типов ВПЧ, против которых не было иммунизации, в частности ВПЧ 31, 33 и 45 типов (рис. 4) [33]. Результаты исследования, выполненные на протяжении 12 лет после осуществления вакцинации, продемонстрировали снижение доли предраковых поражений шейки матки на 48%,

отсутствие зарегистрированных случаев ВПЧ-ассоциированного РШМ у пациенток. Полученные результаты позволяют сказать, что Австралия может стать первой страной, искоренившей РШМ [34]. В пользу такого предположения свидетельствуют прогнозы ведущих экспертов по проблеме РШМ и в области вакцинации: случаи цервикального рака в среднем к 2020 г. (2018–2022 гг.) ежегодно будут снижаться и составят менее чем 6 на 100 тыс. женщин, к 2028 г. (2021–2035 гг.) – менее 4 случаев на 100 тыс. женщин и к 2066 г. (2054–2077 гг.) – один случай на 100 тыс. женщин. Ожидается снижение смертности до одного случая на 100 тыс. женщин к 2034 г. (2025–2047 гг.). Таких успехов в предупреждении РШМ позволит достигнуть разработанная комплексная программа по борьбе с этим заболеванием: вакцинация против ВПЧ девочек 12–13 лет, цитологический скрининг каждые 2 года в возрастной когорте – 18–20 лет до 69 лет, ВПЧ-тестирование каждые 5 лет женщин в возрасте 25–69 лет и завершение в 70–74 г. С января 2018 г вакцинация девятивалентной ВПЧ вакциной (2 дозовая схема) заменила тетравалентную ВПЧ вакцину в Национальной программе иммунизации Австралии.

В Канаде в 2007 г. стартовала Национальная программа вакцинации против ВПЧ, спонсируемая правительством. Возраст вакцинации девочек варьировал в разных провинциях. Широта охвата иммунизацией составила от 39,3% до 93,0%. В провинциях Альберта и Британская Колумбия вакцинация против ВПЧ тетравалентной вакциной (3 дозы) была начата в 2008 г., соответственно среди девочек 11–14 и девушек 15–17 лет. По данным результатов Пап-теста, выполненного в 2012–2015 гг., среди девочек, проживающих в провинции Альберта, риск развития CIN за поствакцинальный период значительно снизился: на 28% уменьшилось число случаев с атипичным типом мазка; на 26% – с интраэпителиальным поражением низкой степени тяжести (ASCUS или LSIL); на 52% – с интраэпителиальным поражением тяжелой степени (ASC-H или HSIL). У вакцинируемых девушек Британской Колумбии риск развития CIN2+ значительно снизился – на 86% ($p < 0.01$) и CIN2 – на 90% для ($p < 0.01$) [35].

В настоящее время накоплены результаты исследований по оценке эффективности вакцинации ВПЧ-позитивных женщин, включая пациенток, пролеченных по поводу предраковой патологии шейки матки, вульвы и влагалища (CIN1+, VIN, VaIN и др.). Так, согласно результатам исследования E. A. Joura и соавт., в группе вакцинированных четырехвалентной вакциной после проведенного лечения по поводу патологии шейки матки было зарегистрировано снижение CIN1+ на 48%, CIN2+ на 65%, аногенитальных бородавок или VIN или VaIN на 47% и любых ассоциированных с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 заболеваний на 79% в сравнении с соответствующей группой не вакцинированных пациенток.

В другом исследовании, проведенном W. D. Kang и соавт., отсутствие вакцинации после петлевой электрокоагуляции шейки матки было независимым фактором риска развития повторных CIN II–III (отношение рисков (OR) = 2,840, $p < 0,0$) в сравнении с соответствующей группой вакцинированных пациенток [36]. Результаты исследования SPERANZA продемонстрировали, что после проведения петлевой электрокоагуляции шейки матки, в контрольной группе достоверно более высокую частоту рецидивов CIN2+, вызванных тем же типом ВПЧ, что и в вакцине, в сравнении с группой вакцинированных [37]. Результаты этих и многих других клинических исследований подтверждают эффективность вакцинации четырехвалентной вакциной взрослых женщин в возрасте до 45 лет, включая вакцинацию женщин после проведенного лечения по поводу различной патологии шейки матки [38]. Любой визит женщины в возрасте до 45 лет к гинекологу может быть поводом для обсуждения целесообразности вакцинации против ВПЧ [39].

ВОЗ в 2019 г. представил стратегию профилактики и контроля РШМ на национальном уровне как комплексный междисциплинарный подход к профилактике данного заболевания и борьбе с ним. С учетом знаний естественного течения болезни стратегия предусматривает на протяжении жизни женщины проводить эффективные мероприятия в соответствующих возрастных группах:

- первичная и специфическая профилактика: девочки 9–14 лет. Просветительская работа о вреде употребления табака, наркотиков; половое воспитание с учётом возраста и культурных особенностей; пропаганда использования презервативов и их распространение среди ведущих половую жизнь; ВПЧ вакцинация;
- вторичная профилактика: женщины >30 лет: скрининг-диагностика ранних стадий заболевания;
- лечение: женщин любого возраста: лечение CIN, неинвазивного и инвазивного РШМ [40].

Вакцинация против ВПЧ является основным средством профилактики РШМ, но она не отменяет скрининг, так как пока вакцины не защищают от всех типов ВПЧ высокого риска. При работе с вакцинированным населением целесообразно проводить разъяснительную работу о важности скрининга, который играет важную роль в выявлении гинекологической патологии, и это необходимо понимать всем молодым женщинам, поскольку именно среди них отмечается самая низкая охваченность этим профилактическим мероприятием [41].

В России реализуется более 50 региональных программ вакцинации против ВПЧ. Самые крупные из них: в Санкт-Петербурге, Московской, Смоленской, Свердловской областях, Ханты-Мансийском автономном округе-Югра. Однако в России вакцинопрофилактика ПВИ не предусмотрена в Национальном календаре профилактических прививок и Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. ВОЗ и ведущие регуляторные организации

рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран мира. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рассматривает вакцинацию против ВПЧ в качестве приоритетной для национальных программ иммунизации. Педиатры, гинекологи, онкологи и медицинские сообщества ведут активную работу по включению вакцинации против ВПЧ в общий реестр иммунизации населения, привлекая к этой мультимедицинской проблеме общественные и публичные организации, государственные и политические структуры на высоком уровне, телевидение и радиовещание, печатные издания, рекламу. Включение вакцинации против ВПЧ в систему здравоохранения России отвечает современным требованиям национальных проектов в области здравоохранения по оказанию качественной медицинской помощи и оздоровлению населения, увеличению рождаемости и продолжительности жизни.

Заключение

Таким образом, создание вакцин для профилактики типов ВПЧ, обладающих наибольшей

онкогенностью, является большим достижением биомедицинской научно-исследовательской области в целом. Успешная разработка группы вакцинных препаратов, которые можно с уверенностью назвать вакцинами XXI века, позволяет надеяться на то, что у современной медицины имеются возможности для снижения популяционного онкологического риска и уменьшения вероятности раннего возникновения РШМ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Вакцинация против ВПЧ обеспечит не только эпидемиологическое благополучие, но и приведет к снижению заболеваемости и смертности от такого грозного осложнения папилломавирусной инфекции как РШМ. Вакцинация против ВПЧ не заменяет цервикальный скрининг, напротив, организация вакцинации и системы скрининговых мероприятий способна принести максимальную пользу в предотвращении и борьбе с этим заболеванием.

Литература

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГУ «НМИЦР» Минздрава России; 2018. 250 с.
3. Каприн А. Д., Новикова Е. Г., Трушина О. И., Грецова О. П. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. // «Исследования и практика в медицине». 2015. Т. 2. № 1. С. 36–40.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening // *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 114. P. 409–1420.
5. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed*. WHO; 2014.
6. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. // *Vaccine*. 2005. N 23. P. 2388–2394.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. // *J. Natl. Cancer Ins*. 2000. Vol. 92. P. 690–698.
8. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. // *Disease Markers*. 2007. Vol. 73. P. 229–34.
9. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. // *British Medical Journal*. 2002. Vol. 325. P. 572.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. // *J. Clin. Pathol*. 2002. Vol. 55. P. 244–265.
11. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. New York; 2000.
12. Прилепская В. Н. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. // *Медицинский совет*. 2016. № 12. С. 120–5.
13. Castellsague X, de Sanjosé S, Agudo T et al. HPV and cervical cancer in the world. // *Vaccine*. 2007. Vol. 25. Suppl. 3. P. 27–219.
14. Bosch FX, Cuzick J, Schiller J et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. S1–S264.
15. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. Human papilloma virus distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. // *International Journal of Cancer*. 2007. Vol. 121. P. 621–32.
16. Castellsague X, Diaz M, de Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of National Cancer Institute*. 2006. Vol. 98. P. 303–15.
17. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. S106–S112.
18. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ et al. Systemic immunization with papilloma virus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. Vol. 92. N 25. P. 11553–11557.
19. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. P. 1645–51.
20. Arbyn M, Simoons C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Issue 5. Art. №. CD009069.
21. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федер. клинич. рекомендация. // МЗ РФ, Союз педиатров России. М.: Педиатр; 2017. 40 с.
22. Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – report of WHO meeting; 2010.
23. Gallagher KE, LaMontagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. // *Vaccine*. 2018. Vol. 36. P. 4761–4767.
24. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. // *Int. J. Cancer*. 2018. Vol. 142, N 10. P. 2186–2187.
25. Намазова-Баранова Л. С., Чемакина Д. С., Вишнева Е. А. и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 1. С. 80–85.
26. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. // *CID*. 2016. Vol. 63. P. 519–27.
27. Baldur-Felskov B, Dehlendorf C, Junge J et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. // *Cancer Causes Control*. 2014. N 25. P. 915–922.
28. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 66. P. 339–345.
29. Markowitz LE, Hariri S, Lin C et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. // *J Infect Dis*. 2013. Vol. 208. P. 385–393.
30. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. // *Vaccine*. 2015. Vol. 33. P. 1608–1613.
31. Guo F, Coñe LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. // *Am J Prev Med*. 2018. Vol. 55, N 2. P. 197–204.
32. Paavonen J, Naud P, Salmerón J et al. HPV PATRICIA Study Group. 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. Vol. 374. P. 301–14.
33. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. // *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 10. P. 958–966.
34. Patel C, Brotherton J, Pillsbury A et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? // *Euro Surveill*. 2018. Vol. 23, N 41.
35. Steben M, Thompson MT, Rodier C et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018. Vol. 40. P. 1635–1645.
36. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? // *Gynecologic Oncology*. 2013. Vol. 130. P. 264–268.
37. Ghelardi A, Ghelardi F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. // *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 151, N 2. P. 229–234.
38. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 356, N 19. P. 1928–1943.
39. Bentley J. Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2012. Vol. 34, N 12. P. 1188–1202.
40. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Доступно на: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Ссылка активна на 06 мая 2019.

41. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P et al. ARTISTIC Trial Study Group (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. // *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 95. P. 56–61.

References

- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016*.
- Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV ed. M.: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGU «NMICR» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ.)
- Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, Grecova OP. Skринing raka shejki matki – nereshenyye problemy. *Nauchno-prakticheskij zhurnal «Issledovaniya i praktika v medicine»*. 2015; 2 (1):36–40 (In Russ.)
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 409–1420
- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. WHO; 2014.
- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388–2394.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Ins*. 2000; 92: 690–698.
- Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Disease Markers*. 2007; 73: 229–34.
- Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *British Medical Journal*. 2002; 325:572.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244–265.
- Syrjanen K, Syrjanen S. *Papillomavirus Infections in Human Pathology*. New York; 2000.
- Prilepskaya VN. Vakcinaciiya protiv VPCH-associrovannyh zaboлеvanij i raka shejki matki. *Medicinskij sovet*. 2016; 12: 120–5. (In Russ.)
- Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T et al. HPV and cervical cancer in the world. *Vaccine*. 2007; 25 (3): 27–219.
- Bosch FX, Cuzick J, Schiller J, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (3): S1–S264.
- Smith J, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papilloma virus distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*. 2007; 121: 621–32.
- Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of National Cancer Institute*. 2006; 98: 303–15.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. *Vaccine*. 2006; 24 (3): S106–S112.
- Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ et al. Systemic immunization with papilloma virus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92 (25): 11553–11557.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1645–51.
- Arbyn M, Simoons C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 5. Art № CD009069 doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3
- Vakcinoprofilaktika zaboлеvanij, vyzvannyh virusom papillomy cheloveka: feder. klinich. rekomendacii. MZ RF, Soyuz pediatrov Rossii. M.: *Pediatr*; 2017. 40 p.
- Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – report of WHO meeting; 2010.
- Gallagher KE, LaMontagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. *Vaccine*. 2018; 36:4761–4767.
- Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018; 142 (10): 2186–2187.
- Namazova-Baranova LS, Chemakina DS, Vishneva EA et al. Obzor vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii v mire. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15(1):80–85 (In Russ.)
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *CID*. 2016; 63: 519–27.
- Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014; 25: 915–922.
- Kjaer SK, Nygard M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis*. 2017; 66: 339–345. doi: 10.1093/cid/cix797
- Markowitz LE, Hariri S, Lin C et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, *National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010*. *J Infect Dis*. 2013; 208: 385–393. doi: 10.1093/infdis/jit192
- Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. *Vaccine*. 2015; 33: 1608–1613. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.084
- Guo F, Coite LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2018; 55 (2): 197–204.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. HPV PATRICIA Study Group. 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.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 10: 958–966. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2
- Patel C, Brotherton J, Pillsbury A et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018; 23 (41).
- Steban M, Thompson MT, Rodier C et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 40 (12): 1635–1645. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.024
- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecologic Oncology*. 2013; 130: 264–268.
- Ghelardi A, Ghelardi F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology*. 2018; 151 (2): 229–234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1928–1943. doi: 10.1056/NEJMoa061760
- Bentley J. Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (12): 1188–1202.
- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Accessed: 5 May 2019.
- Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P et al. ARTISTIC Trial Study Group (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *British Journal of Cancer*. 2006; 95: 56–61.

Об авторах

- Нина Викторовна Зароченцева** – д. м. н., ведущий научный сотрудник Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22А, стр.12. ninazar@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8922-3950>.
- Ольга Ивановна Трушина** – д. м. н., старший научный сотрудник гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд д.3. +7 (495) 945-88-19, o.trushina@list.ru.
- Елена Григорьевна Новикова** – д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд д.3. +7 (495) 945-88-20. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>.
- Игорь Иванович Баранов** – д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.
- Платон Дмитриевич Лопухов** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4 +7 (916) 103-15-34, PL2211@yandex.ru.
- Ольга Валерьевна Ровинская** – врач акушер-гинеколог Глородской клинической больницы 129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7. gkb40@zdrav.mos.ru.

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 09.10.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Nina V. Zarochentseva** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Moscow Regional Research and Clinical Institute, st. Pokrovka, 22A/12, Moscow, 101000, Russia. ninazar@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8922-3950>.
- Olga I. Trushina** – Dr. Sci. (Med.), senior fellow in Division of gynecologic tumors reproductive and urinary organs of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284 Moscow, 2nd Botkinsky passage 3. +7 (495)945-88-19, o.trushina@list.ru.
- Elena G. Novikova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of Division of Gynecologic tumors Reproductive And Urinary Organs of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284 Moscow, 2nd Botkinsky passage 3. +7 (495) 945-88-20. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2768-5698>
- Igor I. Baranov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs of the Department of Organization of Scientific Activity of National Medical Research Center Obsterics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V. I. Kulakov.
- Platon D. Lopukhov** – Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7(916)103-15-34, PL2211@yandex.ru.
- Olga V. Rovinskaya** – obstetrician-gynecologist of City Clinical Hospital No. 40.

Received: 05.08.2019. Accepted: 09.10.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.