

*Национальный медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВПЧ – НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, И.С. Стилиди

**VACCINATION AGAINST HPV IS THE MOST EFFECTIVE
OF THE KNOWN METHODS OF PRIMARY PREVENTION
OF MALIGNANT TUMORS**

Д.Г. Заридзе

*Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий отделом эпидемиологии
и профилактики опухолей,
НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
115478, Москва, Каширское ш., 24.
e-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.
ORCID: 0000-0002-2824-3704.
SPIN-код: 9739-1250.*

А.Ф. Мукерия

*Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
отдел эпидемиологии и профилактики опухолей.
SPIN-код: 8622-9340.*

И.С. Стилиди

*Профессор, академик РАН,
директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.
SPIN-код: 9622-7106.*

D.G. Zaridze

*Doctor of Medicine, Professor,
Corresponding Member of RAS,
Head of the Department of Epidemiology
and Tumor Prevention,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe Sh., 24.
e-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.
ORCID: 0000-0002-2824-3704.
SPIN-code: 9739-1250.*

A.F. Mukeria

*Doctor of Medicine, Leading Researcher,
Department of Epidemiology and Tumor Prevention.
SPIN-code: 8622-9340.*

I.S. Stilidi

*Professor, Academician of RAS,
Director of N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology.
SPIN-code: 9622-7106.*

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является причиной развития рака шейки матки, других ано-генитальных опухолей и орофарингиального рака. Канцерогенными для человека являются 14 типов ВПЧ. Из них два типа ВПЧ 16 и ВПЧ 18 обуславливают развитие 70% случаев рака шейки матки, более 80% – анального рака, 65% – рака влагалища и 36% – рака вульвы. Для профилактики заражения ВПЧ и, соответственно, опухолей, причиной которых являются ВПЧ, созданы и рекомендованы три вакцины: двух-, четырех- и девятивалентная. Эффективность этих вакцин доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Десятилетний опыт их применения на практике подтвердил их очень высокую эффективность. Вакцинация против ВПЧ включена в национальный календарь прививок 98 стран.

Ключевые слова: вакцинация, вирусы папилломы человека, рак шейки матки, ано-генитальные опухоли, орофарингиальный рак.

Human papilloma virus (HPV) causes cervical cancer, other anogenital tumors, and oropharyngeal cancer. Carcinogenic to humans are 14 types of HPV. Of these, two types of HPV 16 and HPV 18 account for 70% of cases of cervical cancer, more than 80% for anal cancer, 65% for vaginal cancer and 36% for vulvar cancer. To prevent infection with HPV and, accordingly, tumors caused by HPV, three vaccines have been created and recommended: two-, four- and nine-valent. The efficacy of these vaccines has been proven in randomized clinical trials. Ten years of experience in their application in practice has confirmed their very effectiveness. HPV vaccination is included in 98 countries' national immunization schedules.

Keywords: vaccination, human papilloma viruses, cervical cancer, anogenital tumors, oropharyngeal cancer.

Единственная злокачественная опухоль, которую можно полностью ликвидировать – рак шейки матки [1]. Это стало возможным после открытия немецкого ученого Харальда цур Хаузена, который доказал, что причиной развития рака шейки матки являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) и которому за это открытие была присуждена Нобелевская премия [2].

Вирусы папилломы человека являются основной причиной развития рака шейки матки. В 97% случаев рак шейки матки вызван ВПЧ. Кроме того, ВПЧ является причиной многих других форм рака. Однако доля опухолей, непосредственной причиной которых является инфицированность ВПЧ, для этих форм рака несколько ниже: 69% для рака вульвы, 75% – рака влагалища, 63% – рака полового члена, 89% – рака ануса у мужчин и 93% рака ануса у женщин, 72% – рака ротоглотки у мужчин и 63% рака ротоглотки у женщин [3].

ВПЧ передается половым путем, и длительная, персистирующая инфицированность этими вирусами приводит на первом этапе к предраковым изменениям, а в дальнейшем – к развитию рака. Процент инфицированности ВПЧ наиболее высок среди сексуально активных молодых людей. Частота инфицированности одинаково высока среди обоих полов. Существует более сотни типов вируса папилломы человека, 13 из которых являются доказанными канцерогенами для человека, то есть способными привести к развитию рака. К ним относятся: ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПЧ 31, ВПЧ 33, ВПЧ 35, ВПЧ 39, ВПЧ 45, ВПЧ 51, ВПЧ 52, ВПЧ 56, ВПЧ 58, ВПЧ 59, ВПЧ 66. В этиологию ВПЧ – ассоциированных форм рака вовлечены разные типы ВПЧ. Последние научные данные показали, что два типа ВПЧ (16 и 18) обуславливают 70% всех случаев рака шейки матки, более 80% – анального рака, 65% – рака влагалища и 36% всех случаев рака вульвы [4].

Имеется достаточно данных о географической распространенности различных генотипов ВПЧ. Данных по распространенности инфекции ВПЧ России

много, но они разрозненны и несравнимы, так как исследования проведены в разных популяциях, в разных возрастных группах, с использованием разных методов. Тем не менее, эти исследования дают представление о частоте инфицированности ВПЧ в России и наиболее часто встречающихся типах ВПЧ. Например, исследование 38000 пациентов, среди которых 89% составили женщины, выявило, что канцерогенными типами ВПЧ инфицированы 25% обследованных, причем ВПЧ 16 и/или 18 типов выявлены у 36% ВПЧ позитивных пациентов. Исследование, в котором принимали участие женщины России, Белоруссии и Литвы, показало, что наиболее часто среди этого контингента встречается ВПЧ 16 (33,4%), ВПЧ 31 (27%) и ВПЧ 33 (26%). Обследования беременных женщин, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что инфицированность ВПЧ 16 типа, встречается у 11% женщин, что согласуется с мировыми данными. Инфицированность другим вирусом высокого риска (ВПЧ 18) встречается реже, у 3% женщин [5]. Представляет интерес работа, выполненная в НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина, в которой проводилось ВПЧ-тестирование методом гибридного захвата (Hybrid capture II) и типирование вируса высокого онкогенного риска методом ПЦР в эндоцервикальных клеточных образцах шейки матки. Выявлено, что ВПЧ типа 16 встречается до 70% случаев [6].

Для профилактики заражения вирусами папилломы человека и, соответственно, рака шейки матки и других опухолей, причиной развития которых являются эти вирусы, созданы и рекомендованы для применения три вакцины: двух-, четырех- и девятивалентная, по количеству вирусов, против которых эта вакцина направлена: Cervarix® – эта вакцина, направленная против 16 и 18 типов ВПЧ, двух вирусов высокого риска, которые вызывают более 70% всех случаев рака шейки матки и еще более высокий процент других генитальных раков. Gardasil® – вакцина, которая направлена против еще двух типов ВПЧ –

6 и 11, которые являются причиной развития 90% генитальных кондилом [7–9]. В России рекомендованы и используются две вакцины: Cervarix® и Gardasil®. Gardasil® 9 предупреждает инфицированность четырьмя выше перечисленными типами ВПЧ и дополнительно включает защиту от 5 типов (31, 33, 45, 52, 58), вызывающих другие формы рака [10].

Далее приведены результаты четырех крупных рандомизированных, слепых, контролируемых клинических исследований по изучению эффективности и безопасности вакцинации четырех – и двухвалентной вакциной.

FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/ Ectocervical Disease) I

Это исследование эффективности четырехвалентной вакцины, в котором участвовали 5455 женщин в возрасте 16–24 года из 16 стран. Инфицированность ВПЧ не было противопоказанием к включению в исследование. Таких женщин в исследовании было 14%. Однако анализ эффективности вакцины проводился без включения ВПЧ положительных женщин (когорта, сформированная строго по протоколу – А) и с включением этих женщин (вся когорта – В). Все женщины в опытной группе получили 3 дозы четырехвалентной вакцины с шестимесячными интервалами. Контрольная группа получала плацебо. Срок наблюдения составлял 48 месяцев, в течение которого проводилось обследование участниц исследования: тестирование на ВПЧ и цитологическое исследование. Оценку эффективности вакцины проводили на основании двух параметров: (1) развитие кондилом половых органов, рака и неоплазии аногенитальных органов и (2) цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN 1–3) и рака *in situ*. При анализе когорты А, в которую не входили ВПЧ инфицированные женщины, эффективность вакцины для профилактики аногенитальных поражений и неоплазий шейки матки составила 100% (95% ДИ 94–10). Среди вакцинированных женщин не было выявлено ни одного случая ни тех, ни других патологий, в то время как в контрольной группе (плацебо – группе) было диагностировано 60 случаев аногенитальной патологии и 65 случаев цервикальных неоплазий. В когорте с предшествующей вакцинации ВПЧ инфекцией (когорта В) результаты были скромнее: вакцинация предотвратила развитие 73% (95% ДИ 58–83) аногенитальных заболеваний и 55% (95% ДИ 40–66) цервикальных неоплазий [11].

FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/ Ectocervical Disease) II

В исследовании участвовали 12000 женщин, которые были рандомизированы на две группы: опытную, получившую 3 дозы четырех валентной вакцины и контрольную, получавшую вакцину плацебо. Как и в предыдущем исследовании, анализ проводился отдельно для двух когорт: когорте А, которая включала

только неинфицированных женщин и когорте В, включавшей всех участниц исследования. В когорте А вакцинация предотвратила 98% (95% ДИ 86–100) образований шейки матки, ассоциированных с 16 и 18 типами ВПЧ: среди вакцинированных женщин был выявлен 1 случай цервикальной неоплазии, а в группе плацебо – 42 случая. В анализе, который включал женщин, инфицированных ВПЧ до вакцинации (В), профилактический результат был скромнее: были предотвращены 44% (95% ДИ 26–58) цервикальных неоплазий. Среди вакцинированных женщин было выявлено 83 случая, а в группе плацебо – 148 случаев этой патологии [12].

PATRICIA (Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults)

В исследовании эффективности двухвалентной вакцины участвовали 18000 женщин в возрасте 15–25 лет, из которых у 19% тест на ВПЧ 16 и 18 типов был положительным и у 20% имелись патологические изменения в шейке матки (В). Анализ, проведенный после 4 лет прослеживания, показал, что в результате вакцинации, в когорте А, включавшей только неинфицированных женщин, вакцинация предотвратила 100% (95% ДИ 86–100) ассоциированных с ВПЧ 16 и 18 CIN 3. В когорте женщин, среди которых были и ВПЧ положительные женщины (когорта В), было предотвращено 46% случаев ВПЧ 16 и 18 ассоциированных CIN 3. В то же время, анализ цервикальных неоплазий, ассоциированных со всеми типами ВПЧ, показал, что бивалентная вакцина предотвратила 93% и 46% всех цервикальных неоплазий, в когорте А и В, соответственно [13, 14].

И, наконец, популяционное исследование CVT (Costa Rica HPV Vaccine Trial) проведенное в Коста-Рике, с участием 7466 практически здоровых женщин в возрасте 18–25 лет, проживающих в сельской местности. В этом исследовании изучалась эффективность двухвалентной вакцины. Женщины, рандомизированные в контрольную группу, получали вакцину против гепатита А. Также как и в предыдущих исследованиях, анализ результатов проводился отдельно для двух когорт: первая включала женщин, которые были свободны от ВПЧ 16 и 18 типов и, которые получили 3 дозы вакцины, и вторая когорта, включавшая всех участников исследования. Эффективность вакцинации по предотвращению инфицированности ВПЧ 16 и 18 типов для первой когорты была 91%, а для второй – 49%. Результаты в значительной степени зависели от возраста проведения вакцинации. Так, во второй когорте лучшие результаты были получены для женщин, которых вакцинировали в возрасте 18–19 лет (49%). Наименьшая эффективность вакцинации для предотвращения инфекции была отмечена у женщин, вакцинированных в возрасте 24–25 лет (22%). Процент предотвращенной инфекции был равен 13% через 2 года и 94% через 4 года после вакцинации [15].

Анализ эффективности вакцины для профилактики предраковой патологии шейки матки, проведенный через 4 года после вакцинации, показал: вакцинация предотвратила 89,8% (95% CI: 39,5–99,5) CIN 2+, ассоциированных с ВПЧ 16 и 18, 59,9% (95% CI: 20,7–80,8) CIN 2+, не ассоциированных с ВПЧ 16 и 18 типа и 61,4% (95% CI: 29,5–79) CIN2+, ассоциированных с другими канцерогенными типами ВПЧ [16].

Побочные реакции и осложнения, за исключением местных побочных эффектов, жалобы на которые поступили в течение 3–6 дней после вакцинации, были равномерно распределены между опытной и контрольной группой. Не отмечено достоверной разницы между контрольной и опытной группой в серьезных побочных эффектах, таких как, осложнения беременности, вновь диагностированные хронические заболевания, аутоиммунные болезни, нервные болезни [16].

В когорте отмечен феномен перекрестного иммунитета. Выявлена эффективность двухвалентной ВПЧ-16/18 вакцины в предотвращении инфекции другими типами вирусов, а именно ВПЧ 31, 33, 45, 51. Вакцина оказалась также эффективной в профилактике CIN2+, ассоциированными с этими типами ВПЧ. Дальнейший анализ показал эффективность двухвалентной вакцины в предотвращении CIN 2+, связанной с одним из 12 типов ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) не входящих в вакцину. Профилактический эффект был 56% в когорте женщин, которые не были инфицированы ВПЧ до вакцинации и 34% для всей когорты. Профилактический эффект для CIN3 был соответственно 91% и 48% [16].

Прослеживание когорт, входящих в выше упомянутые клинические исследования по эффективности ВПЧ вакцинации показало, что эффективность двух доз ВПЧ не ниже (non-inferior) эффективности трех доз [17]. Для дальнейшего изучения влияния дозы на эффективность вакцинопрофилактики, проведен анализ эффективности двух и одной дозы вакцины, по сравнению с тремя дозами на объединенных данных двух исследований: Costa Rica Vaccine Trial и Patricia [17]. Анализ включал 22327 женщин, получивших 3 дозы вакцины двухвалентной ВПЧ 16/18 вакцины, 1185 женщин, которые получили две дозы и 543 женщин, получившие одну дозу. Исследовалась эффективность трех доз вакцин в предотвращении вновь возникших (после вакцинации) случаев инфицирования ВПЧ. Показатель эффективности вакцины оценивался в процентах и представлял собой соотношение количества случаев вновь выявленных случаев инфицированности в контрольной и опытной группе. В объединенной когорте эффективность вакцины у женщин, получивших три дозы, составила 77,0% (95% ДИ 74,7–79,1%), две дозы – 76,0% (95% ДИ 62,0–85,3%), и одну дозу – 75,7% (95% ДИ 70,7–93,7%); разница в эффективности вакцины была статистически не значима (p тренда = 0,36). В когорте свободных

до вакцинации от ВПЧ инфекции женщин, были получены аналогичные результаты. Эффективность вакцины была несколько ниже у женщин, получивших одну дозу – 77,5% (95% ДИ 60,9–97,1%), по сравнению с женщинами, получившими три – 81,4% (95% ДИ 78,7–83,8%) и две дозы – 81,2% (95% ДИ 59,5–92,3%), однако разница статистически не достоверна [17].

На основании этих результатов в ряде стран вакцины Cervarix (ВПЧ 16/18) и Gargasil (6, 11, 16, 18) лицензированы для применения в двух-дозовом режиме у подростков моложе 15 лет. ВОЗ также рекомендует двух дозовый режим у подростков моложе 15 лет с интервалом в 6 месяцев между введением вакцины [18].

В 2006 году FDA рекомендовала **четырёхвалентную вакцину** для профилактики рака и предрака шейки матки, связанного с ВПЧ 16 и 18 типов, и ВПЧ и кондилом половых органов, вызванных ВПЧ 6 и 11 типов, как у мужчин, так и женщин. Рекомендованы были три дозы вакцины у подростков с 9 лет до 26 лет. В дальнейшем (2008 и 2010 годах), эта вакцина была рекомендована для профилактики рака вульвы и влагалища, а также для профилактики анального рака и предрака [19].

Двухвалентная вакцина была рекомендована FDA в 2009 году для профилактики рака и предрака шейки матки у женщин в возрасте 15–25 лет. Рекомендации по ее применению такие же, как и для четырехвалентной вакцины, за исключением ее применения у мужчин [20]. Однако, в последствие CDC (Centers for Disease Control) рекомендовало применять двухвалентную вакцину у девочек и мальчиков в возрасте 11–12 лет [21].

Вакцины против ВПЧ 16 и 18 типов предотвращают 66% инвазивного рака шейки матки, рака ануса (79%), орофарингиального рака (60%), рака влагалища (55%), рака полового члена (48%) и рака вульвы (49%). Профилактика ВПЧ 31/ 33/ 45/ 52/ 58 типов (9-валентная) может снизить заболеваемость перечисленными выше формами рака дополнительно лишь на 4,2%–18,3%.

Вакцинация предупреждает вирусную инфекцию и, соответственно, развитие предрака и рака шейки матки. В странах, в которых имеется относительно длительный опыт вакцинации, например, в Австралии, которая начала массовую вакцинацию в 2007 году, значительно снизилась инфицированность ВПЧ. Среди вакцинированных женщин распространенность инфекции ВПЧ 16 и 18 типа составила 2,1%, а среди не вакцинированных – 16,1%. Среди вакцинированных женщин ниже инфицированность не канцерогенными типами ВПЧ 6 и 11 типов, которые, однако, вызывают остроконечные кондиломы – с 4% до 0,2%. Примечательно, что снижение инфицированности распространяется и на типы ВПЧ, которые не входят в 4-х валентную вакцину. Например, у вакцинированных женщин значительно ниже частота инфицированности ВПЧ 31, 35 и 45 типов (2,3%), чем

у не вакцинированных женщин (14,8%). Это указывает на наличие феномена перекрестного иммунитета. Вакцинация приводит к снижению распространенности инфекции ВПЧ в популяции. В Австралии в результате широкого охвата иммунизацией подростков, в среднем 75%, снизилась распространенность не только всеми типами ВПЧ, входящими в 4-валентную вакцину (6, 11, 16, 18), но и другими, не входящими в состав вакцины типами, например, типами 31, 33, 45 [22].

Опубликованы данные о снижении частоты патологических изменений в шейке матки, которые могут предшествовать развитию рака, такие как цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN 1, 2, 3) и рак *in situ*. В двух штатах Австралии Виктории и Квинсленде, Канаде, Дании, Швеции и США, в результате 10-летнего наблюдения за вакцинированными женщинами, отмечено значительное снижение частоты этой патологии [23]. Остановилось лишь на данных, указывающих на снижение частоты предраковых изменений шейки матки. В Австралии, в штате Виктория, частота обнаружения на скрининге CIN 3 снизилась на 43–48%, в зависимости от возраста вакцинации (12–26 лет). В австралийском штате Квинсленд частота CIN 2, 3 и аденокарциномы *in situ* снизилась на 53–67% у женщин, которые получили полноценных 3 дозы вакцины. Аналогичные результаты получены и в других странах. Популяционная эффективность вакцинации в значительной степени зависит от охвата целевого населения. Например, в Австралии охват вакцинацией составил 78,6% девочек и 73% мальчиков, в возрасте до 15 лет [22].

В Шотландии скрининг 140000 женщин выявил, что у вакцинированных женщин, рожденных в 1988 году, по сравнению с не вакцинированными женщинами, рожденными в 1995–1996 годах, на 89% (с 0,59% до 0,06%) снижена заболеваемость CIN 3 и раком *in situ*, на 88% (с 1,44% до 0,17%) заболеваемость CIN 2 и выше и на 79% (с 0,69% до 0,15%) заболеваемость CIN 1 [23].

Вынужденно ограниченный опыт вакцинации в России, в частности в Московской области, подтверждает ее эффективность ВПЧ вакцинации для профилактики предраковых изменений и рака шейки матки [24].

Эффективность национальных программ ВПЧ вакцинации подростков превзошла ожидаемые результаты и явилась стимулом для изучения эффективности вакцинации взрослых женщин. Исследования оправдали надежды ученых. Результаты двух рандомизированных исследований четырех- и двух-валентной вакцины показали, что эффективность вакцинации

среди женщин в возрасте до 25–55 лет неинфицированных ВПЧ, достигает 85–90%, а у инфицированных женщин эффективность вакцинации равна 50% [25–27]. На основании полученных данных в США рекомендовано вакцинировать женщин до 45 лет [28].

Глобальный Комитет по Безопасности Вакцин, ВОЗ, (2017) считает, что ВПЧ вакцинация абсолютно безопасна. С момента лицензирования в 2006 году были применены 270 миллионов доз ВПЧ вакцин. Анализ данных безопасности вакцин был проведен Комитетом в 2008, 2009, 2013, 2014 и 2015 годах. Комитет изучил данные, которые связывали случаи анафилактического шока и обморочных состояний с ВПЧ вакцинацией. Комитет показал, что риск анафилактического шока равен 1,7 случаев на 1 миллион доз, а обморочные состояния были расценены как обычная реакция на волнение и страх, предшествующий уколу. Комитет не обнаружил никаких других отрицательных реакций на вакцинацию и заключил, что ВПЧ вакцинация абсолютно безопасна [29].

Научные исследования и мониторинг в течение 12 лет показало, что ВПЧ вакцинация абсолютно безопасна. Каждая из используемых в настоящее время вакцин – Gardasil® 9, Gardasil®, и Cervarix® – прошла через многолетние исследования до того, как они были лицензированы FDA. В дальнейшем их безопасность была подтверждена на практике [30].

На основании представленных научных данных можно заключить, что эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки доказана **на самом высоком уровне достоверности**. В связи с этим становится очевидной необходимость как можно более оперативного решения вопроса организации массовой вакцинации подростков обоих полов в возрасте 11–13 лет против вируса папилломы человека. Подобная мера позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки и других онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, а также неонкологических заболеваний, вызываемых вирусом. Кроме того, внедрение вакцинации против ВПЧ в Национальную программу иммунизации позволит повысить показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении и продолжительности здоровой жизни, а также приведет к значительной экономии средств, выделяемых на лечение рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Simms K.T., Steinberg J., Caruana M. et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 394–407.

2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2, № 5. – P. 342–50.
3. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human papillomaviruses // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Vol. 64. – Lyon, France: IARC Press; 1995.
4. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Vol. 90. – Lyon, France: IARC Press; 2007.
5. Роговская С.И., Михеева И.В., Шитулина О.Ю. и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2012. – № 1(62). – С. 25–33.
6. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid capture II) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки // *Вопросы онкологии*. – 2011. – Т. 57. – № 3. – С. 322–326.
7. WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biological. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. – Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
8. WHO. Expanded Program on Immunization (EPI) of the Department of Immunization, Vaccines and Biological. Report of the HPV vaccine delivery meeting: identifying needs for implementation & research. – Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.
9. IARC. HPV Working Group. Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France: IARC Press; 2014.
10. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D. et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines // *J Natl Cancer Inst*. – 2015. – Vol. 107, № 6. – P. 1–12.
11. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356, № 19. – P. 1928–43.
12. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – P.1915–1927.
13. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9580. – P. 2161–2170.
14. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 89–99.
15. Herrero R., Hildesheim A., Rodríguez A.C. et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 37. – P. 4795–808.
16. Hildesheim A., Wacholder S., Catteau G. et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 39. – P. 5087–97.
17. Kreimer A.R., Struyp F., Del Rosario-Raymundo M.R. et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials // *Lancet Oncol*. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 775–86.
18. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. – 2014. – [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf.
19. US Food and Drug Administration. FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus. Rapid Approval Marks Major Advancement in Public Health. – 2006. – [Электронный ресурс] – URL: <https://web.archive.org/web/20091019080918/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.html>.
20. US Food and Drug Administration. FDA Approves Expanded Uses for Gardasil to Include Preventing Certain Vulvar and Vaginal Cancers. – 2008. – [Электронный ресурс] – URL: <https://web.archive.org/web/20170131110255/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116945.html>.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2011. – Vol. 60, № 50. – P. 1705–8.
22. Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience // *Clin Infect Dis*. – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 519–27.
23. Palmer T., Wallace L., Pollock K.G. et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study // *BMJ*. – 2019. – Vol. 365. – P. 1–10.
24. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – № 15(3). – С. 9–14.
25. Castellsagué X., Muñoz N., Pitisuttithum P. 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 // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 28–37.

26. Wheeler C.M., Skinner S.R., Del Rosario-Raymundo M.R. et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study // *Lancet Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1154–1168.

27. Bosch F.X., Robles C. HPV-FASTER: Combined strategies of HPV vaccination and HPV screening towards a one visit for cervical cancer preventive campaigns // *Salud Publica Mex.* – 2018. – Vol. 60, № 6. – P. 612–616.

28. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.

29. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017 // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2018. Vol. 93, № 2. – P. 17–30.

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccination is Safe and Effective. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>.

References

1. Simms K.T., Steinberg J., Caruana M. et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 394–407. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30836-2.

2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(5): 342–50.

3. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC Press. 1995; 64.

4. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC Press. 2007; 90.

5. Rogovskaya S., Mikheeva I., Shipulina O. et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Russia. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2012; 1(62): 25–33. (In Russ)

6. Korolenkova L. Value of HPV hybride capture 2 testing in assessment of conservative surgical treatment efficiency in cin2-3/carcinoma in situ and microinvasive cervical cancer. *Oncology issues.* 2011; 57(3): 322–326. (In Russ)

7. WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biological. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.

8. WHO. Expanded Program on Immunization (EPI) of the Department of Immunization, Vaccines and Biological. Report of the HPV vaccine delivery meeting: identifying needs for implementation & research. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.

9. IARC. HPV Working Group. Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: IARC Press; 2014.

10. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D. et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(6): 1–12. doi: 10.1093/jnci/djv086.

11. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1928–43.

12. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1915–1927. doi: 10.1056/NEJMoa061741.

13. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9580): 2161–2170. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5.

14. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 89–99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8.

15. Herrero R., Hildesheim A., Rodríguez A.C. et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine.* 2008; 26(37): 4795–808. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.002.

16. Hildesheim A., Wacholder S., Catteau G. et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014; 32(39): 5087–97. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.

17. Kreimer A.R., Struyf F., Del Rosario-Raymundo M.R. et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 775–86. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00047-9.

18. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. 2014. Available at: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP12_Mar_2014.pdf.

19. US Food and Drug Administration. FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus. Rapid Approval Marks Major Advancement in Public Health. 2006. Available at: <https://web.archive.org/web/20091019080918/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.html>.

20. US Food and Drug Administration. FDA Approves Expanded Uses for Gardasil to Include Preventing Certain Vulvar and Vaginal Cancers. 2008. Available at: <https://web.archive.org/web/20170131110255/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116945.html>.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(50): 1705-8.
22. *Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N. et al.* Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): 519-27. doi: 10.1093/cid/ciw354.
23. *Palmer T., Wallace L., Pollock K.G. et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019; 365: 1-10. doi: 10.1136/bmj.11161.
24. *Krasnopolsky V., Logutova L., Zarochentseva N. et al.* Results of vaccine prophylaxis of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2015; 15(3): 9-14. (In Russ)
25. *Castellsagué X., Muñoz N., Pitisuttithum P. 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. *Br J Cancer.* 2011; 105(1): 28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.
26. *Wheeler C.M., Skinner S.R., Del Rosario-Raymundo M.R. et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(10): 1154-1168. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7.
27. *Bosch F.X., Robles C.* HPV-FASTER: Combined strategies of HPV vaccination and HPV screening towards a one visit for cervical cancer preventive campaigns. *Salud Publica Mex.* 2018; 60(6): 612-616. doi: 10.21149/10171.
28. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
29. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018; 93(2): 17-30.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccination is Safe and Effective. Available at: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>.