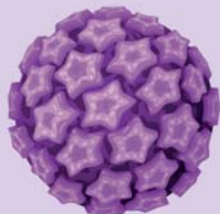


# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА



## Клинические рекомендации



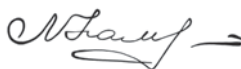
Москва  
ПедиатрЪ  
2017

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Союз педиатров России

Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
академик РАН  
**А.А. Баранов**



Главный внештатный  
детский специалист  
по профилактической  
медицине Минздрава России  
академик РАН  
**Л.С. Намазова-Баранова**



Клинические рекомендации

# Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека



Москва  
ПедиатрЪ  
2017

УДК [614.47:616-006.5-022.6](470+571)(035.3)

ББК 51.903.95я81+55.623.1,14-8я81

B14

B14 Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: руководство по профилактике заболеваний/синдромов / М-во здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: ПедиатрЪ, 2017. – 48 с.

ISBN 978-5-906-332-62-2

Рекомендации посвящены проблеме папилломавирусной инфекции, актуальность которой определяется чрезвычайно высоким уровнем ее распространенности в современном обществе и значительным вкладом в структуру заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. Наряду с эпидемиологическими данными, описывается патогенез развития разнообразных клинических форм заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Приводится подробное описание существующих в настоящее время вакцин против папилломавирусной инфекции. Представлены практические рекомендации по проведению иммунизации, а также различные схемы введения вакцин в зависимости от их состава, возраста пациента и пола. Определен весь комплекс мер, направленных на сокращение бремени папилломавирусной инфекции на планете, рекомендованный экспертами Всемирной организацией здравоохранения.

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома Союза педиатров России на XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 18 февраля 2017 г.

Предназначены для практикующих врачей — педиатров, акушеров-гинекологов, инфекционистов, аллергологов-иммунологов, а также студентов медицинских вузов.

ISBN: 978-5-906-332-62-2



УДК [614.47:616-006.5-022.6](470+571)(035.3)

ББК 51.903.95я81+55.623.1,14-8я81

© Рабочая группа, 2017

© Союз педиатров России, 2017

© Издательство «ПедиатрЪ», 2017

## РАБОЧАЯ ГРУППА

### ***ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава РФ:***

Баранов А.А., академик РАН  
Намазова-Баранова Л.С., академик РАН  
Таточенко В.К., д.м.н., проф.  
Вишнёва Е.А., к.м.н.  
Федосеенко М.В., к.м.н.  
Селимзянова Л.Р., к.м.н.

### ***ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА:***

Лобзин Ю.В., академик РАН  
Харит С.М., д.м.н., проф.

### ***ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»:***

Брико Н.И., академик РАН  
Лопухов П.Д.

### ***ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ:***

Сухих Г.Т., академик РАН  
Уварова Е.В., д.м.н., проф.  
Прилепская В.Н., д.м.н., проф.

### ***НИИ детской онкологии и гематологии***

### ***ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ:***

Поляков В.Г., академик РАН

### ***Гильдия специалистов по ИППП «ЮСТИ.РУ»:***

Гомберг М.А., д.м.н., проф.

### ***ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»:***

Краснопольский В.И., академик РАН  
Зароченцева Н.В., д.м.н., проф.

### ***ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова»:***

Костинов М.П., д.м.н., проф.

### ***БУВО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»:***

Белоцерковцева Л.Д., д.м.н., проф.

### ***Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека:***

Мельникова А.А., д.м.н., проф.

## СОКРАЩЕНИЯ

- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ВПЧ** — вирус папилломы человека
- ИППП** — инфекция, передающаяся половым путем
- ПВИ** — папилломавирусная инфекция
- РШМ** — рак шейки матки
- AIN** — (от Anal Intraepithelial Neoplasia) анальная интраэпителиальная неоплазия
- AIS** — (от Adenocarcinoma in situ) аденокарцинома in situ
- CIN** — (от Cervical Intraepithelial Neoplasia) интраэпителиальная неоплазия шейки матки
- GPPs** — (от Good Practice Points) индикаторы доброкачественной практики
- PIN** — (от Penile Intraepithelial Neoplasia) интраэпителиальная неоплазия полового члена
- VaIN** — (от Vaginal Intraepithelial Neoplasia) интраэпителиальная неоплазия влагалища
- VIN** — (от Vulvar Intraepithelial Neoplasia) интраэпителиальная неоплазия вульвы

## СОДЕРЖАНИЕ

Методология.....	6
Определение.....	12
Характеристика возбудителя.....	12
Эпидемиология папилломавирусной инфекции в мире и в России.....	14
Патогенез.....	17
Клинические проявления.....	19
Диагностика.....	24
Профилактика.....	25
<i>Специфическая профилактика.....</i>	<i>25</i>
<i>Вакцинация групп риска.....</i>	<i>35</i>
<i>Поствакцинальные реакции.....</i>	<i>37</i>
Список литературы.....	39

## МЕТОДОЛОГИЯ

### **Методы, используемые для сбора/селекции доказательств**

Поиск в электронных базах данных.

### **Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска 5 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### **Методы, использованные для анализа доказательств**

Обзоры опубликованных метаанализов.

Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций**

Консенсус экспертов.

### **Индикаторы доброкачественной практики**

(Good Practice Points, GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций**

Внешняя экспертная оценка.

Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, просили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.



### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, просили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### **Основные рекомендации**

Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (А–С) приводятся при изложении текста рекомендаций (табл. 1).

Таблица 1. Схема оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<p><b>1А</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p><b>1В</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>

**Таблица 1.** Схема оценки уровня рекомендаций (Продолжение)

<b>Степень достоверности рекомендаций</b>	<b>Соотношение риска и преимуществ</b>	<b>Методологическое качество имеющихся доказательств</b>	<b>Пояснения по применению рекомендаций</b>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, системном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или его социальных предпочтений</p>

Таблица 1. Схема оценки уровня рекомендаций (Окончание)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<p>2B Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проведутся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором</p>
<p>2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени</p>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Вирус папилломы человека относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ [1]. Каждый тип отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Из их числа более 30 типов ВПЧ могут инфицировать эпителиальный слой уrogenитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого онкогенного риска (типы 6, 11, 42, 43, 44) [2, 3].

Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища в 40% случаев, рака анального канала в 90% случаев, рака полового члена в 40% случаев, раковые заболевания головы и шеи в 26% случаев. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ (60,6% случаев — 16-й тип, 10,2% — 18-й тип), до 80% рака вульвы и влагалища, 87%

анального рака, 95% рака ротовой полости, 89% рака ротоглотки, 63% рака полового члена [1, 4–6]. При этом 16-й тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал. Примерно в 90% случаев плоскоклеточной карциномы выявляются 16, 18, 45, 31, 33, 52 и 58-й типы ВПЧ.

Генотипы ВПЧ 6 и 11 вызывают практически все виды аногенитальных бородавок и большинство случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза. Средний уровень заболеваемости аногенитальными бородавками в мире — 160–289 человек на 100 тыс. населения. Ежегодно уровень первичной заболеваемости аногенитальными бородавками составляет 137 на 100 тыс. мужчин и 121 на 100 тыс. женщин, что соответствует 0,15–0,18% в общей популяции [1]. Кроме того, низкоонкогенные типы ВПЧ ответственны за развитие 9,3% случаев рака влагалища, 5,0% рака полового члена, 2,5–5,1% плоскоклеточной карциномы полости рта и 0,5–1,6% ротоглотки и гортани соответственно [4, 7, 8].

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ — контактный, основной путь передачи возбудителя — половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. В период полового созревания у девушек естественным состоянием шейки матки является биологическая трансформация эктопированного на влагалищную порцию шейки матки цилиндрического эпителия, что облегчает проникновение вирусных частиц в клетки. При родах возможно заражение новорожденного от инфицированной матери. Путь передачи через предметы требует дополнительного изучения.

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеют раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Однако в России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. Экспертами доказано, что самая эффек-

тивная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии среди женщин. Поэтому только профилактическая вакцинация против ВПЧ высокого онкогенного риска дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ [1, 9, 10].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет 20 лет или более [1]. Механизм такого развития недостаточно изучен, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают тип ВПЧ и его онкогенный потенциал, иммунный статус пациента (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия), сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем (вирус простого герпеса, хламидийная и гонококковая инфекция), курение [1]. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения, или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I–III степени (CIN I–III), вульвы (VIN I–III), влагалища (VaIN I–III), анального канала (AIN I–III), полового члена (PIN I–III).

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В МИРЕ И В РОССИИ**

По распространенности папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает первое место среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также является причиной более половины всех обусловленных инфекцией онкологических заболеваний у женщин [1, 11, 12]. От 70 до 80% сексуально активного населения инфицируется в течение жизни ВПЧ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПВИ встречается во всех регионах земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить его истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчивается

самоизлечением. Частота выявления ВПЧ в цервикальных образцах у женщин с неизменными характеристиками цитологического обследования во всем мире оценивается в 11,7%, колеблясь в отдельных странах от 1,6 до 41,9% [1], тогда как распространенность ВПЧ среди мужчин значительно выше и составляет от 1 до 84% у мужчин с низким уровнем риска заражения и от 2 до 93% среди ВИЧ-инфицированных пациентов, гомосексуалистов [1]. ВПЧ 16-го и 18-го типов являются наиболее распространенными во всех регионах, а частота выявления ВПЧ 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59 немного отличается по разным регионам [13].

Рак шейки матки занимает 4-е место в мире среди всех видов злокачественных новообразований у женщин [14]. В 2012 г. на планете было зарегистрировано 630 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, из них 527 624 (84%) пришлось на РШМ, из которых 265 672 случая закончились летальным исходом [1, 14]. В среднем заболеваемость РШМ колеблется от 1 до 50 случаев на 100 тыс. женщин, при этом чаще выявляется среди женщин в возрасте старше 40 лет. Частота заболевания РШМ неодинакова в разных странах и составляет 1–10 случаев в развитых странах Америки и Европейского союза и 10–100 на 100 тыс. женского населения в развивающихся странах Азии, Африки и Южной Америки [9].

Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет и снижается с возрастом; у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается по мере взросления [15]. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты вакцинации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций [Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP); Австралийская техническая консультативная группа по иммунизации (Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ATAGI)] поддер-



живают гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира (США, Австрия, Австралия, Новая Зеландия и др.) проводится массовая вакцинация подростков обоих полов.

Статистические данные о распространенности ПВИ в России представлены исследованиями из отдельных регионов, так как в целом по стране не отлажена система массового скрининга на типирование ВПЧ и предраковых поражений шейки матки. В большинстве работ по изучению распространения ПВИ в Российской Федерации авторы отмечают высокую частоту инфицированности ВПЧ высокого риска в различных группах женского населения (от 13 до 40%) [16–18].

Так, в Московской области частота инфицирования ПВИ составляет 14%. В крупном исследовании в рамках диспансерного наблюдения в Московской области, включившем 651 школьницу, целью которого была оценка частоты выявления ВПЧ среди учащихся старших классов и профессионально-технических училищ, были получены данные, подтверждающие высокий риск инфицирования ВПЧ среди подростков. Серотипы ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у 40% девушек, имевших половые контакты, причем инфицирование несколькими типами ВПЧ отмечали почти у 60% ВПЧ-позитивных школьниц. Одновременное инфицирование 16-м и 18-м типами ВПЧ выявили в 5,5% случаев, ВПЧ низкого онкогенного риска (6-й и 11-й типы) — в 6,2% [19]. В подобном исследовании, проведенном с участием 1308 больных дерматовенерологического профиля в Санкт-Петербурге и Республике Карелия, определяли несколько типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 35, 45 и 56. Доля положительных результатов составила 31,5 и 35% в Санкт-Петербурге и Республике Карелия соответственно [20]. Опубликованы данные единичных исследований выявления ВПЧ в анальном канале у девушек-студенток при наличии вируса в генитальном тракте и при патологии анальной области. Показано, что среди 266 девушек-студенток при наличии

цервикальной ВПЧ-инфекции в 74,4% случаев в анальном канале выделялся ВПЧ, при этом наиболее распространенными были типы 16, 56, 31, 39 [21].

## ПАТОГЕНЕЗ

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

По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляются репликация вирусного генома и его распределение между дочерними клетками, что приводит к увеличению количества инфицированных клеток в данном клеточном слое. Выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках подавляется, и процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои — в первую очередь, в супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов. Таким образом, интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки

обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток, что в конечном итоге приводит к развитию предраковых поражений и рака некоторых органов [10, 22]. Персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для развития злокачественной опухоли.

Вирус папилломы человека — единственный вирус, который не проникает в кровь, вследствие чего инфекционный процесс протекает без развития воспалительной реакции. Перенесенная ПВИ не защищает от повторного инфицирования, вероятно, при этом снижается риск реинфекции тем же типом вируса, но не формируется защита от заражения другим штаммом ВПЧ-инфекции [14]. Вирус способен персистировать в месте проникновения как угодно долго. Более того, ВПЧ является генетически стабильным и исключительно внутриэпителиальным, проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита, поэтому препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли  $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона, обладающих противовирусными и антипролиферативными свойствами. Онкопротеины вируса Е6 и Е7 способны подавлять противовирусные механизмы в клетке. ВПЧ не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточное количество копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла). В результате антитела к ВПЧ обнаруживаются только у 70–80% инфицированных женщин, гуморальный ответ организма человека на естественную ПВИ развивается относительно медленно и является недостаточно эффективным [1]. Наиболее характерными типоспецифичными антителами являются антитела, направленные против белка L1 вируса. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8–12 месяцев [23].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет более 10 лет. Инвазивному раку предшествуют предраковые пора-

жения или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I–III степени (CIN I–III), вульвы (VIN I–III), влагалища (VaIN I–III), анального канала (AIN I–III), полового члена (PIN I–III). Механизм такого развития изучен недостаточно, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают тип ВПЧ, его онкогенный потенциал, а также иммунный статус пациента.

Факторами, способствующими инфицированию ПВИ и развитию заболеваний, признаются раннее начало половой жизни (увеличивает риск инфицирования в 22 раза), частая смена половых партнеров, частые роды и аборт, сопутствующая урогенитальная инфекция и нарушения биоценоза влагалища, курение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность и гормональные факторы [23].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

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

### **Рак шейки матки**

Злокачественное новообразование шейки матки (карцинома и аденокарцинома), или собственно РШМ, традиционно занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно более 250 тыс. женщин во всем мире умирают от РШМ [1, 14, 24–26].

В Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности (17,7%) среди злокачественных новообразований после рака молочной железы (20,4%), 1-е место — в структуре смертности среди женщин самого активного и трудоспособного возраста до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [14]. В структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин в возрасте

до 29 лет РШМ принадлежит одна из лидирующих позиций (9,8%) после злокачественных образований кроветворной и лимфатической систем (31,4%), а также головного и спинного мозга (18,5%). При этом для женщин возрастной группы 30–39 лет РШМ является основной причиной смертности (22,8%), а рак молочной железы (19,8%), лимфатической и кроветворной системы (9,4%) — занимают второе и третье места соответственно [24]. РШМ сокращает жизнь женщины примерно на 24 года.

По данным ВОЗ, в Российской Федерации по сравнению с другими развитыми странами заболеваемость РШМ остается довольно высокой — 16,7:100 тыс. женского населения. Заболеваемость постоянно растет и за последние 10 лет (с 2004 по 2014 г.) увеличилась на 23,8% [24]. В частности, распространенность РШМ в России увеличилась со 110,3 в 2004 г. до 118,6 на 100 тыс. населения. Немаловажными показателями, характеризующими запущенность РШМ и качество лечения, являются удельный вес больных с опухолевым процессом III–IV стадии и летальность в течение года с момента установления диагноза. В 2014 г. было выявлено 15 840 новых случаев РШМ, из которых всего у 32,7% больных — при профилактическом осмотре. У 62,3% женщин установлена I–II стадия заболевания, у 26,2% — III, у 9,2% — IV стадия РШМ, что привело к высокому уровню летальности на первом году с момента выявления, который составил 16,3%. В 2015 г. доля пациентов с III–IV стадией опухолевого процесса и летальность на первом году установления диагноза оставались на достаточно высоком уровне: 34,6 и 15,2% соответственно [27]. Абсолютное число больных РШМ в стадии *in situ* в России увеличилось с 1951 в 2004 г. до 4418 в 2014 г. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ. В структуре инвалидности 83% случаев в онкогинекологии приходится на РШМ [28]. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению данной патологии, высокий процент запущенных случаев и как следствие этого рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста являются мировой проблемой, захватывая наиболее активную,

социально значимую часть женского населения [29]. Помимо этого, данная патология на 10% повышает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и преждевременного разрыва плодных оболочек, что в масштабах страны приносит значительный урон демографической ситуации [30].

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 месяцев – 3 лет может привести к развитию CIN средней (II) или тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиваться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием РШМ составляет 20 лет. В целом персистирующая ПВИ заканчивается раком лишь в 1,5% случаев [9]. В 2014 г. РШМ стал причиной смерти 119 девушек в возрасте до 24 лет [24].

### **Анальный рак**

Заболееваемость анальным раком в общей популяции растет как среди мужчин, так и у женщин, особенно в развитых странах: рост составляет примерно 2% в год [14, 25, 26, 31]. Во всем мире ежегодно насчитывается около 27 тыс. новых случаев [14], при этом около 60% всей заболеваемости анальным раком приходится на долю женщин и примерно 40% – на долю мужчин. В отличие от РШМ, при котором инфицирование ВПЧ 16 составляет чуть более 60%, в отношении рака анального канала персистенция ВПЧ 16 обуславливает более чем 70% случаев заболевания. В некоторых группах заболеваемость анальным раком регистрируется значительно чаще (ВИЧ-инфицированные, мужчины-гомосексуалисты) [14, 32, 33].

### **Рак вульвы и влагалища**

В структуре злокачественной онкогинекологической патологии рак вульвы и влагалища составляет около 3–7%, уступая по частоте встречаемости РШМ. Чаще эти онкологические заболевания развиваются у женщин 65–75 лет; в репродуктивном возрасте диагностируются редко. В 2014 г. в Российской Федерации были зарегистрированы 1852 первые выявленных случая рака вульвы и 458 случаев рака влагалища [24].

### **Орофарингеальный рак**

Орофарингеальный рак объединяет онкологические заболевания нескольких локализаций — ротовой полости, ротоглотки, гортани, головы и шеи. Большинство онкологических заболеваний полости рта связаны с употреблением алкоголя и курением; однако существует подгруппа онкологических заболеваний полости рта, связанных с ПВИ и сексуальным поведением, ассоциированным с заражением данной инфекцией. ВПЧ-ассоциированные злокачественные заболевания обычно возникают в ротоглотке, в частности в миндалинах; наиболее высокая заболеваемость характерна для мужской популяции. Частота их возникновения возрастает среди населения в целом в отличие от случаев рака полости рта, связанных с курением и алкоголем, которые идут на убыль [34, 35]. В России в 2014 г. зарегистрировано 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки и 2445 случаев рака ротоглотки [24].

### **Рак полового члена**

Рак полового члена у мужчин встречается достаточно редко, в возрасте 50–70 лет. Уровень заболеваемости тесно коррелирует с заболеваемостью РШМ [14]. В России ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, большая часть из которых встречается у мужчин старше 60 лет. Заболеваемость составляет в среднем около 3 на 100 тыс. населения. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16-го типа [36].

### **Аногенитальные бородавки**

Аногенитальные бородавки — наиболее частое клиническое проявление ПВИ низкого онкогенного риска. ВПЧ 6-го и 11-го типов являются причиной 99,8% случаев аногенитальных бородавок [7, 8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире отмечается более 42 млн случаев аногенитальных кондилом. Среднее время между инфицированием и развитием аногенитальных бородавок составляет 11–12 месяцев у мужчин и 5–6 месяцев у молодых женщин [37]. В редких случаях они могут прогрессировать до малигнизации (опухоль Бушке–Левенштейна). В России аногенитальные бородавки занимают до 65% в структуре инфекций, передающихся половым путем, среди лиц от 18 до 29 лет. В частности, показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 г. составил 26,0 случаев на 100 тыс. населения [38]. В среднем распространенность аногенитальных кондилом, установленная по результатам всероссийского исследования, как у женщин, так и у мужчин в возрасте 18–60 лет составила 9,2%. Максимальная распространенность — 14,5% — отмечалась у молодых женщин 18–24 лет. В некоторых регионах России аногенитальные бородавки занимают одну из лидирующих позиций в общей структуре ИППП. Так, за период 2009–2013 гг. в Российской Федерации, в частности в Центральном федеральном округе и особенно в Москве, доля аногенитальных бородавок возросла соответственно с 9,1 до 9,78, с 11,7 до 13,8 и с 22,1 до 26,4% [39]. В других регионах, например в Санкт-Петербурге, показатели заболеваемости превышали уровни по стране в целом в 1,4–2,3 раза [40]. Специфической терапии для лечения аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ, не существует. Методы криодеструкции и хирургического удаления эффективны, но при наличии ПВИ не предупреждают развития рецидивов. Препараты с иммуномодулирующей активностью также обладают ограниченной эффективностью.

### **Рецидивирующий респираторный папилломатоз**

ВПЧ 6-го и 11-го типов могут также вызывать редкое состояние, известное как рецидивирующий респираторный



папилломатоз, при котором бородавки формируются в гортани (на голосовых связках) или других частях дыхательных путей. Рецидивирующий респираторный папилломатоз наблюдается в основном у детей в возрасте младше 5 лет (ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз) или у лиц на третьем десятке жизни (взрослый рецидивирующий респираторный папилломатоз). Женщины с генитальной ПВИ могут передать вирус младенцу во время родов. Результатом инфицирования является рост бородавок в гортани, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам для их удаления. Рецидивирующий респираторный папилломатоз может привести к обструкции дыхательных путей, вплоть до летального исхода [41–43].

## ДИАГНОСТИКА

Изменения эпителия шейки матки, вызванные ВПЧ, могут быть выявлены цитологическим методом микроскопии смещенных клеток с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) или с использованием системы CytoScreen (Италия). Преимущественно цитологическое исследование или оба метода одновременно используются во многих странах при проведении скрининга на РШМ и последующем диагностическом наблюдении [9]. Однако возможны ложнонегативные результаты (чувствительность ПАП-теста, по данным метаанализа,  $\geq 60\%$ ). Особенно часто при цервикальном скрининге пропускается аденокарцинома шейки матки. Для остальных ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рак анального канала, вульвы, влагалища) не существует разработанных методик для скрининга. Хроническую ПВИ можно диагностировать при повторном тестировании на ДНК ВПЧ. Аногенитальные бородавки диагностируются путем визуального осмотра, в том числе с использованием аноскопа.

## ПРОФИЛАКТИКА

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

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

### Специфическая профилактика

ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, и рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации (**уровень доказательности 1А**) [1, 9, 10].

По данным ВОЗ на март 2017 г., вакцинация против ВПЧ была внедрена в национальные программы иммунизации для девочек в 74 странах мира и в 11 странах — и для девочек, и для мальчиков [1, 44].

### Характеристика вакцин

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

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

- девятивалентная (Гардасил 9, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

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

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

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

По данным позиционной статьи ВОЗ, при 3-дозовой схеме введения имеющиеся вакцины против ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту, а именно: обе вакцины индуцируют формирование нейтрализующих антител (серопозитивность > 50%) в отношении ВПЧ 31, 33, 45 и 52-го типов. Однако клиническое значение и продолжительность такой перекрестной защиты не установлены и не учитываются в показаниях к вакцинации [1].

Согласно ведущей позиции ВОЗ, вакцинация против ПВИ должна безотлагательно внедряться в национальные программы иммунизации всех стран. Основной целевой группой рассматриваются девочки в возрасте от 9–10 до 13 лет (включительно) без выделения приоритетных групп риска с необходимостью достижения высокого охвата прививками [1, 9, 10]. Курс вакцинации рекомендуется провести до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ [34], однако вакцинация эффективна и в старшем возрасте (табл. 2). Возможно введение вакцины против ВПЧ-инфекции одновременно с другими прививками рутинно-

го графика иммунизации в рамках программ школьного здравоохранения [1].

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации (СП 3.3.2342-08), Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок» № 125н от 21.03.2014), а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов. Прививки должны выполняться в условиях прививочного кабинета. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 минут.

#### ***Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Гардасил (ЛС-002293-12.03.2015)***

*Состав:* содержит белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг), полученных с использованием культуры дрожжевых клеток, адьювант — аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия бора́т. *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

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

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

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

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

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

Альтернативная **2-дозовая** схема — 0–6 месяцев — допускается у лиц в возрасте от 9 до 13 лет включительно. При этом в случае введения второй дозы ранее чем через 6 месяцев после первой, следует ввести третью дозу. Необходимость ревакцинации не установлена. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми [10].

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

### ***Двухвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Церварикс (ЛСР-006423/08-26.02.2015)***

*Состав:* содержит белок L1 типов ВПЧ 16 и 18 по 20 мкг, полученных с использованием рекомбинантных бакуловирусов на культуре клеток *Trichoplusia ni*, адъювант AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-О-дезацил-4-монофосфорил липида А. Вспомогательные вещества: алюминия 0,5 мг, 0,624 мг дигидрофосфата дигидрат. *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

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

*Назначение вакцины:* профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала; рака шейки матки, вульвы, вла-

галища, анального канала, обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска.

*Возраст проведения вакцинации:* девочки и женщины от 9 до 45 лет, мальчики и юноши от 10 до 18 лет.

*Способ введения:* внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча.

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

Иммунизация девочек в возрасте от 9 до 14 лет включительно, мальчиков от 10 до 14 лет включительно проводится по **двухдозовой** схеме, вторую дозу вводят через 5–13 месяцев после первой дозы вакцины. Если девочке/мальчику данного возраста вторая доза была введена ранее

**Таблица 2.** Рекомендации по вакцинации против папилломавирусной инфекции

Вакцина против ВПЧ \ Схемы введения	Двухвалентная вакцина	Четырехвалентная вакцина
Стандартная схема	Девушки / женщины от 15 до 45 лет — 3 дозы (0–1–6 мес) Мальчики / юноши от 15 до 18 лет — 3 дозы (0–1–6 мес)	Девушки / женщины от 14 до 45 лет — 3 дозы (0–2–6 мес) Юноши / мужчины от 14 до 26 лет — 3 дозы (0–2–6 мес)
Альтернативная схема (подростки)	Девочки от 9 до 14 лет (включительно) и мальчики от 10 до 14 лет (включительно) — 2 дозы (0–6 мес)	Девочки и мальчики от 9 до 13 лет (включительно) — 2 дозы (0–6 мес)
Ускоренная схема	-	3 дозы (0–1–4 мес)

чем через 5 месяцев после первой, третья доза должна быть введена обязательно в соответствии со стандартной схемой иммунизации.

### **Противопоказания к проведению вакцинации**

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

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

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

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

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

### **Продолжительность защиты**

Титр антител после трехдозовой схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет.

Защитные титры антител после полного курса иммунизации четырехвалентной вакциной сохраняются до 9,9 лет [45], и хотя их уровень через 4 года снижается, клинический эффект не меняется. Для двухвалентной вакцины показана сохранность титров до 10 лет [1], более высоких, чем после четырехвалентной вакцины. Однако клиническое значение данных результатов остается неясным, поскольку корреляция уровня серологических показателей со степенью клинической эффективности вакцинации не определена [1]. Клиническая эффективность четырехвалентной вакцины в отношении профилактики онкозаболеваний шейки матки и половых органов, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, среди привитых по стандартной 3-кратной схеме подростков проанализирована в течение 10 лет [46], эффективность бивалентной вакцины — на протяжении 9,4 лет [47].

### **Эффективность вакцин против ВПЧ**

Вакцины против ПВИ были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической эффективности среди молодых и взрослых женщин, частично у юношей в возрасте 10–18 лет, а в отношении четырехвалентной вакцины — также и среди молодых и взрослых мужчин. Эффективность вакцин против ВПЧ у изначально неинфицированных лиц выше, чем у ВПЧ-положительных или лиц, имевших ВПЧ-инфекцию в анамнезе.

Эффективность вакцин против ВПЧ была оценена с помощью множества конечных точек, которые включают ВПЧ-ассоциированные заболевания и хроническую ПВИ. Первичной конечной точкой в III фазе клинических испытаний на женщинах было снижение случаев CIN II–III или AIS, ассоциированных с 16-м и 18-м типом ВПЧ. Эти конечные точки служили в качестве суррогатного маркера для РШМ. Исследования с использованием инвазивного РШМ в каче-



стве конечной точки не представляются возможными по этическим и временным соображениям. Время от инфицирования ВПЧ и развитием рака может превышать 15–20 лет. По аналогичному принципу были выбраны VaIN, VIN, AIN в качестве суррогатных конечных точек (II–III) в различных исследованиях.

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ, и их практическое воздействие со временем продолжает расти [48–52], хотя, возможно, в полной мере эффект реализации этих программ отразится на показателях рака органов половой системы лишь через несколько десятков лет. Сокращение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и частота возникновения остроконечных кондилом являются первыми показателями эффективности для четырехвалентной вакцины против ВПЧ, при этом средне- и долгосрочными индикаторами эффективности иммунизации для обеих вакцин считаются снижение частоты диспластических поражений тяжелой степени и раковых заболеваний. При этом исключительно важное значение имеет охват вакцинацией.

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

Несмотря на низкий охват вакцинацией в США (в 2010 г. только 32% девушек в возрасте 13–17 лет были привиты четы-

рехвалентной вакциной против ПВИ), распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, по данным анализов мазков из шейки матки и влагалища у девушек 14–19 лет, снизилась с 11,5% в 2003–2006 гг. (довакцинальная эпоха) до 5,1% в 2007–2010 гг. (вакцинальная эра) ( $p < 0,001$ ).

Исследования эффективности вакцины показали, что среди ВПЧ-наивных людей четырехвалентная вакцина демонстрирует почти 100% защиту от аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ 6 и 11, а также эффективность около 83% в отношении всех аногенитальных бородавок независимо от причинно-значимого типа ВПЧ [1]. В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в программу массовой вакцинации заболеваемость аногенитальными бородавками за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек в возрасте до 21 года, и на 73% у молодых женщин до 30 лет. Учитывая данные высокой эффективности вакцинации, было принято решение о расширении программы с учетом включения мальчиков. Результатом данной программы в перспективе может стать полная ликвидация заболеваемости аногенитальными бородавками в популяции в результате циркуляции патогенных вакцинных штаммов в обществе [48]. Проведенный в австралийском штате Виктория ретроспективный анализ результатов обследования состояния слизистой оболочки шейки матки за период с 2007 по 2011 г. среди 24 871 вакцинированной и 14 085 невакцинированных женщин, возраст которых на момент иммунизации составлял от 12 до 17 лет, показал, что иммунизация значительно снизила риск возникновения CIN II–III. У вакцинированных девушек, получивших по 3 дозы четырехвалентной вакцины против ВПЧ ( $n = 21\,151$ ), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался достоверно (на 39%) ниже в сравнении с непривитыми [48]. В ходе другого ретроспективного когортного исследования среди женщин в возрасте 11–27 лет на момент начала программы вакцинации в 2007 г., прошедших первое обследование состояния шейки матки в период с 2007 по 2011 г. в австралийском штате Квинсленд ( $n = 108\,353$ ), было выявлено, что полный

курс трехдозовой вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ (по сравнению с результатами в контрольной группе невакцинированных пациентов) обеспечивал защиту от CIN II–III на уровне 46% [49].

По данным проведенного в Швеции популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживающих в Швеции с 2006 по 2010 г., эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по 3 дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста [53].

Первые результаты вакцинации были получены и в России. В частности, Московская область стала одним из субъектов Российской Федерации, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек в возрасте до 17 лет четырехвалентной вакциной против ВПЧ, за 4 года (2008–2012 гг.) отмечено снижение случаев заболеваемости аногенитальными бородавками на 42% по сравнению с периодом до вакцинации [54].

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

исходно неинфицированных женщин; в отношении CIN II и CIN III у женщин, серонегативных по 14 онкогенным типам, составила 65 и более 93% соответственно.

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

По результатам недавно проведенных исследований, иммуногенность двухвалентной папилломавирусной вакцины у юношей 10–18 лет свидетельствует о сопоставимости таковой у мужчин и женщин [1].

### **Экономическая эффективность**

Глобальный анализ рентабельности вакцин против ВПЧ свидетельствует о том, что вакцинация девочек-подростков является наиболее экономически эффективным средством в сравнение с избирательной вакцинацией или иммунизацией других целевых групп населения, особенно в условиях ограниченных ресурсов, когда альтернативные методы лечения РШМ и меры контроля заболеваемости часто имеют ограниченный охват [1].

Экономическая эффективность вакцинации прямо пропорциональна охвату вакцинированных. Рекомендуемый ВОЗ охват вакцинацией составляет 70% и более от возрастной когорты [1].

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

### **Вакцинация групп риска**

#### **Вакцинация пациентов**

#### **с нарушениями иммунной системы**

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие иммунодепрессантной терапии (системные глюкокортикостероиды, цитотоксичные препараты, антимета-

болиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта или других причин защитный эффект может быть снижен.

### **Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц**

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

У ВИЧ-инфицированных пациентов применение обеих вакцин против ПВИ по стандартной 3-дозовой схеме приводит к положительной сероконверсии [1].

### **Вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями**

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

### **Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами**

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

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

В отчете ВОЗ, посвященном вакцинам против ПВИ, указывается на возможность одновременного их введения с любыми живыми и инактивированными вакцинами с условием введения разными шприцами в разные участки тела [9].

## Поствакцинальные реакции

Определение частоты побочных реакций проводилось следующим образом:

- очень часто ( $\geq 1/10$ );
- часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
- редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ );
- очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

Нежелательные реакции, которые наблюдались в связи с введением четырехвалентной вакцины в 1% случаев и чаще, чем у лиц, которым вводили плацебо, были легкой степени тяжести; кроме того отмечались:

- покраснение, боль и припухлость — очень часто;
- боль в конечностях, пирексия, зуд, гематома — часто;
- бронхоспазм — очень редко.

За период пострегистрационного применения накоплены данные о развитии таких явлений, как флегмона, бронхоспазм и крапивница, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головная боль, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, головокружение, острый первичный идиопатический полирадикулоневрит, головная боль, синдром Гийена–Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок (иногда сопровождавшийся тонико-клоническими судорогами); реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивница. Однако достоверно оценить частоту перечисленных нежелательных явлений и связь с прививкой не представляется возможным.

В поствакцинальном периоде *после введения двухвалентной вакцины* отмечались:

- головная боль, миалгия, артралгия, зуд, сыпь, крапивница, астения, лихорадка  $>38^{\circ}\text{C}$ , тошнота, рвота, диарея, боли в области живота — часто;
- лимфаденопатия, головокружение, уплотнение в месте введения вакцины — нечасто;
- синкопе; вегетососудистые реакции, иногда сопровождаемые тонико-клоническими движениями; аллер-

гические реакции, включая отек Квинке и анафилаксию, — редко.

**Никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции [55, 56].**

Своевременное и тщательное расследование любых потенциально связанных случаев серьезных неблагоприятных событий, возникших в поствакцинальном периоде, поддерживает доверие к программам иммунизации [1].

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

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже чем 1 раз в 3 года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, с учетом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 12 May 2017, 92th Year, № 19, 2017;92:241–268.
2. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. 2014. URL: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>; accessed September 2014.
3. Doorbar J, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30S:F55–F70.
4. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papilloma-virus types in head and neck squamous cell carcinomas world-wide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(2):467–75.
5. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S3/11–25.
6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–44.
7. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–14.
8. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/35–41.
9. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ. 10 April 2009, 84th Year. № 15. 2009;84:117–132. [Vakciny protiv virusa papillomy cheloveka. Dokument po pozicii VOZ. 10 April 2009, 84th Year. № 15. 2009;84:117–132. (In Russ).]
10. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014, №43; 2014;89:465–492. [Vakciny protiv papillomavirusnoj infekcii cheloveka: dokument po pozicii VOZ, oktjabr' 2014, №43; 2014;89:465–492. (In Russ).]



11. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. – 2016. – №12 – С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, Khlebkova YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Medical Council*. 2016;(12):120–125. (In Russ).]. doi: 10.21518/2079-701x-2016-12-120-125.
12. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214109X(16)30143-7.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. Available online at: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed on 12 Jan 2017.
15. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124:1251–7.
16. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Блатова О.Л., и др. Использование технологии ПЦР в реальном времени для выявления и дифференциации вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – №7. – С. 42–44. [Andosova LD, Kontorshhikova KN, Blatova OL, i dr. Ispol'zovanie tehnologii PCR v real'nom vremeni dlja vyjavlenija i differenciacii virusov papillomy cheloveka vysokogo

- kancerogenного риска // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2011;7:42–44. (In Russ).]
17. Евстигнеева Н.П. *Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2007. [Evstigneeva NP. *Molekuljarnoe genotipirovanie virusa papillomy cheloveka v Ural'skom regione. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii*: [dissertation]. М., 2007. (In Russ).]
  18. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Kuevda D, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(2):160–164.
  19. Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Романюк Т.Н., и др. Оценка частоты выявления ИППП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди девушек-подростков Московской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. — №6. — С. 35–41. [Shipulina OJu, Miheeva IV, Romanjuk TN, i dr. Ocenka chastoty vyjavlenija IPPP i virusov papillomy cheloveka vysokogo i nizkogo onkogenного риска sredi devushek-podrostkov Moskovskoj oblasti // *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2011;6:35–41. (In Russ).]
  20. Лялина Л.В. *Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями, и развитие системы эпидемиологического надзора*: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. — СПб., 2005. [Ljalina L.V. *Jepidemiologicheskie zakonoternosti zlokachestvennyh novoobrazovanij, associirovannyh s hronicheskimi virusnymi infekcijami, i razvitie sistemy jepidemiologического nadzora*: [dissertation]. SPb., 2005. (In Russ).]
  21. Шаргородская А.В., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н., и др. Об особенностях передачи папилломавирусной инфекции // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2011. —

- №1. — С. 335–338. [Shargorodskaja AV, Shipulina OJu, Romanjuk TN, i dr. Ob osobennostjah peredachi papillomavirusnoj infekcii // *Mat' i ditja v Kuzbasse*. 2011;1:335–338. (In Russ).]
22. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–265.
23. *Профилактика рака шейки матки*. Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. — 3-е изд. — М.: МЕДпрессинформ, 2012. — 192 с. [*Profilaktika raka shejki matki*. Rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. GT Suhih i VN Prilepskoj. 3-e izd. M.: MEDpressinform, 2012. 192 s. (In Russ).]
24. *Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой В.Г. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена»; 2016. [*Zlokachestvennyye obrazovaniya v Rossii v 2014 g. Zabolevaemost' i smertnost'* / Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrovoj VG. M.: FGBU «MNIОI im. Gercena»; 2016. (In Russ).]
25. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004;101:281–8.
26. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER 9 registries. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
27. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. — 236 с. [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu*. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNIОI im. PA Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ).]
28. Свирская С.В., Егорова А.Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки // *Сибирское медицинское обо-*

- зрение. — 2011. — №3 — С. 3–8. [Svirskaja SV, Egorova AT. Up-to-date morbidity and disability of women with cervical cancer. *Siberian Medical Review*. 2011;(3):3–8. (In Russ).]
29. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489–498. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68181-6.
  30. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102(5 Pt 1):1058–1062. doi: 10.1097/00006250-200311000-00031.
  31. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270–80.
  32. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer — Burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3–13.
  33. *Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г.* — М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена»; 2013. [*Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2013 g.* М.: FGBU «MNIOI im. Gercena»; 2013. (In Russ).]
  34. Jo S, Juhasz A, Zhang K, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2009;29:1467–74.
  35. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:39.
  36. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31:744–54.
  37. Кубанова А.А., Кубанов А.А., и др. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. — Т. 5. — С. 21–39. [Kubanova AA, Kubanov AA, i dr.

- Rezultaty analiza dejatel'nosti medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profila v Rossijskoj Federacii za 2012 god // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013;(5):21–39. (In Russ).]
38. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars Pediatric Infectious Diseases*. 2005;16(4):306–316.
  39. Ленкин С.Г. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, по возрастным характеристикам // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №3. [Lenkin SG. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemyimi polovym putem, po vozrastnym harakteristikam // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3. (In Russ).]. Доступно по адресу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19347>. Доступ 20.12.2016.
  40. Лялина Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге // *Инфекция и иммунитет*. 2014. — Т. 4. — №2 — С. 181–6. [Ljalina LV. Jepidemiologicheskoe, social'noe i jekonomicheskoe obosnovanie vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii v Sankt-Peterburge // *Infekcija i immunitet*. 2014;4(2):181–6. (In Russ).]
  41. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>
  42. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections *Indian J Sex Transm Dis*. 2009;30(2):71–78.
  43. Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12–19.
  44. D. Scott LaMontagne. The state of HPV vaccination in the world. Building Trust, Managing Risk: Vaccine Confidence and Human Papillomavirus Vaccination. 7 June 2017.

45. Nygard M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology*. 2015;22(8):943–948.
46. Das R, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil in pre-adolescents and adolescents – 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Available at: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>; accessed February 2017.
47. Naud PS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug;10(8):2147–2162.
48. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458.
49. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papilloma-virus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health*. 2012;102(5):833–5.
50. Delere Y, Renschmidt C, Leuschner J, et al. Human papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):87.
51. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health*. 2013;103(8):1428–35.
52. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.

53. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(7):469–74.
54. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — №3 — С. 9–14. [Krasnopol'skij VI, Zarochenceva NV, i dr. Rezul'taty vakcinofilaktiki VPCh-associirovannyh zabo-levanij i raka shejki matki v Moskovskoj oblasti // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015;3:9–14. (In Russ).]
55. Pedro L. Moro. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: Adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2013. *Vaccine.* 2015;33:519–522.
56. Mary A. Goss, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2015;33:3422–3428.

---

## ДЛЯ ЗАМЕТОК





*Научно-практическое издание*

Клинические рекомендации

**Вакцинопрофилактика  
заболеваний, вызванных вирусом  
папилломы человека**

Выпускающий редактор	У.Г. Пугачёва
Верстка	Ф.А. Игнащенко
Корректор	М.Н. Шошина

Подписано в печать 17.07.2017.  
Формат 84x108/32. Усл. печ. л. 2,52.  
Тираж 3000 экз. Заказ 170108

Издательство «ПедиатрЪ»  
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62  
Тел./факс: 8 (499) 132-72-04

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия»  
121352, Москва, Давыдовская ул., 12-1-11

