**Кумыкова З.Х.¹, Уварова Е.В.^{1, 2}, Нагапетян М.К.¹,
Батырова З.К.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Кумыкова Заира Хасановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-85-42

E-mail: zai-kumykova@yandex.ru

Вакцинация против вируса папилломы человека: современные данные

Понимание того, что вирус папилломы человека (ВПЧ) ассоциирован практически со всеми (99,7%) случаями рака шейки матки (РШМ), привело к осознанию возможности и последующей целенаправленной разработке профилактических вакцин против ВПЧ. Вакцины против ВПЧ, которые были введены во многих странах в последнее десятилетие, показали многообещающие результаты в снижении инфицирования ВПЧ и связанных с ним заболеваний, таких как аногенитальные бородавки, преинвазивные и инвазивные поражения шейки матки, вульвовагинальные и анальные заболевания. Вакцины против ВПЧ содержат вирусоподобные частицы, которые лишены вирусного генома и продуцируют высокие титры нейтрализующих антител. Хотя вакцины очень эффективны в профилактике папилломавирусной инфекции, они не улучшают клиренс существующих инфекций. Программы вакцинации нацелены на девочек и мальчиков пре-пубертатного возраста до полового дебюта, поскольку эффективность наиболее высока у лиц, наивных к ВПЧ. Школьные программы обеспечивают более высокий охват, хотя их осуществление зависит от конкретной страны. В статье представлена обновленная информация о существующих вакцинах против ВПЧ, охвате вакцинацией, ее эффективности, данные по пангендерной вакцинации и текущих клинических испытаний. В настоящее время необходимо приложить больше усилий для расширения охвата вакцинацией. Одним из важнейших методов достижения этой цели является просвещение по вопросам ВПЧ и вакцинации.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак, вакцины

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Нагапетян М.К., Батырова З.К. Вакцинация против вируса папилломы человека: современные данные // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 4. С. 6–19. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-6-19>

Статья поступила в редакцию 02.08.2021. Принята в печать 01.11.2021.

Kumykova Z.Kh.¹, Uvarova E.V.^{1,2}, Nagapetyan M.K.¹, Batyrova Z.K.¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Vaccination against human papillomavirus: current data

Understanding that the human papillomavirus (HPV) is associated with almost all (99.7%) cases of cervical cancer, led to the realization of the possibility and subsequent targeted development of preventive HPV vaccines. HPV vaccines, which have been introduced in many countries in the last decade, have shown promising results in reducing HPV infection and related diseases, such as anogenital warts, preinvasive and invasive cervical lesions, vulvo-vaginal and anal diseases. HPV vaccines contain virus-like particles that are devoid of the viral genome and produce high titers of neutralizing antibodies. Although vaccines are very effective in preventing papillomavirus infection, they do not improve the clearance of existing infections. Vaccination programs are aimed to prepubescent girls and boys before sexual debut, since the effectiveness is highest in people who are naive to HPV. School programs provide higher coverage, although their implementation depends on the specific country. The article provides updated information on existing HPV vaccines, vaccination coverage, its effectiveness, data on pan-gender vaccination and current clinical trials. More efforts are now needed to expand vaccination coverage. One of the most important methods to achieve this goal is education on HPV and vaccination.

Keywords: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cancer, vaccines

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kumykova Z.Kh., Uvarova E.V., Nagapetyan M.K., Batyrova Z.Kh. Vaccination against human papillomavirus: current data. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2021; 17 (4): 6–19. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-6-19> (in Russian)

Received 02.08.2021. **Accepted** 01.11.2021.

Эпидемиология ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Выявлено более 200 подтипов вируса папилломы человека (ВПЧ), 40 из которых инфицируют аногенитальную область. Из них 13 типов вируса могут инициировать неопластический процесс и широко известны как ВПЧ высокого риска (high-risk HPV – hrHPV). По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), к ВПЧ высокого риска относятся следующие типы ВПЧ: 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59. ВПЧ 68 типа, вероятно, канцерогенен, в то время как ВПЧ 66 типа больше не входит в список ВПЧ высокого риска [1].

Считается, что ВПЧ вызывает 5% всех случаев рака у мужчин и 10% у женщин. Хроническая папилломавирусная инфекция является причиной примерно 100% рака шейки матки (РШМ), 70% рака влагалища, 40% рака вульвы, 29% рака полового члена, 87% рака анального канала и 20% рака ротоглотки в Европе [2, 3]. Из вышеупомянутых видов рака, связанных с ВПЧ, 2 типа (ВПЧ 16/18) являются при-

чинным фактором в большинстве случаев (73–94%) (см. рисунок), в то время как ВПЧ 16/18 вместе с 5 другими типами (ВПЧ 31/33/45/52/58) несут ответственность за развитие неопластического процесса до 98% случаев. При РШМ на ВПЧ 16 приходится $\frac{2}{3}$ случаев, на генотипы ВПЧ 16/18 – более 70% случаев, а на ВПЧ 31/33/45/52/58 – остальные 20% [3].

ВПЧ-инфекция также распространена среди мужчин. В исследовании, проведенном в Нидерландах, 62% мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), были серопозитивными по крайней мере в отношении 1 типа ВПЧ высокого риска, а у 41% была обнаружена ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в анусе, половом члене или полости рта [4].

В большинстве случаев иммунная система хозяина в конечном итоге активирует и устраняет инфекцию: в 80% случаев в течение 24 мес и в 90% случаев в течение 48 мес. Среднее время клиренса выше для типов ВПЧ высокого риска (hrHPV), чем для типов ВПЧ низкого риска (low-risk

Злокачественные заболевания, вызываемые вирусами папилломы человека (Athanasίου A. и соавт., 2020)

HPV – hrHPV): для hrHPV 8 мес, для hrHPV 11–17 мес [5]. Клиренс вируса в значительной степени объясняется клеточно-опосредованным иммунным ответом после того, как антиген-презентирующие клетки представляют белки ВПЧ (в основном E₂ и E₆) Т-хелперам, которые впоследствии активируют цитотоксичные Т-клетки. Гуморальный иммунный ответ на белок L1 довольно слабый: фактически при естественной ВПЧ-инфекции выработка антител медленная (например, среднее время до сероконверсии составляет 8 мес для ВПЧ 16 типа), уровни титров антител низкие, а у некоторых женщин никогда не происходит сероконверсии, особенно если инфекция транзиторная. Только 50–70% женщин, инфицированных ВПЧ, дают сероконверсию, что обеспечивает ограниченную защиту от новых инфекций того же подтипа. При исследовании студенток университетов с периодом наблюдения более 12 мес у 91% пациенток с персистирующей инфекцией ВПЧ 16 (более 6 мес) определялась сероконверсия по сравнению с 29% – с транзиторной инфекцией ВПЧ 16 (менее 6 мес) [5, 6].

Лицензированные профилактические вакцины против ВПЧ

В настоящее время в мире лицензированы 3 вакцины против ВПЧ. Первой вакциной против ВПЧ, получившей лицензию в Европе, была четырехвалентная вакцина Гардасил® против ВПЧ 6/11/16/18 (вакцина ВПЧ4) в сентябре 2006 г., за которой последовала двухвалентная вакцина Церварикс® против ВПЧ 16 и 18 (вакцина ВПЧ2) в сентябре 2007 г. В июне 2015 г. лицензирована девятивалентная вакцина Гардасил 9® (вакцина ВПЧ9), который обеспечивает защиту от 5 дополнительных типов ВПЧ (31/33/45/52/58) по сравнению с его предшественником (табл. 1).

Все лицензированные вакцины представляют собой вирусоподобные частицы (virus-like particles – VLPs), которые имеют сходство с ВПЧ, но не имеют вирусной ДНК и незаразны. Для разработки вакцин капсидный белок L1 ВПЧ экспрессируется в клетках дрожжей (Гардасил® и Гардасил 9®) или насекомых (Церварикс®), а затем самоорганизуется с образованием вирусоподобных частиц. Вирусоподобные частицы вызывают более сильный гуморальный иммунный ответ против L1, чем естественная ВПЧ-инфекция, при этом частота сероконверсии против вакцин-специфичных типов ВПЧ составляет почти 100% в течение 1 мес после завершения схемы вакцинации. Титр антител достигает пика через 1 мес после последней дозы (т.е. через 7 мес), снижается после этого, а далее уходит на плато через 18–24 мес, превышая более чем в 10 раз титр антител по сравнению с естественной инфекцией. Адъюванты, содержащиеся в вакцине, могут объяснить это повышенное производство антител, а также способствуют образованию В-клеток памяти [9, 10]. Титр антител зависит от возраста и выше у детей и подростков младше 15 лет по сравнению с людьми старшего возраста, даже когда меньшие дозы вводятся более молодым людям [11].

Таблица 1. Сравнительная характеристика вакцин против вируса папилломы человека [7, 8]

Характеристика	Серотиповая валентность (торговое наименование, производитель)		
	бивалентная вакцина (Церварикс®, GlaxoSmithKline)	четырёхвалентная вакцина (Гардасил®, Мерк Шарп и Доум Б.В.)	девятивалентная вакцина (Гардасил9®, Мерк Шарп и Доум Б.В.)
Время одобрения FDA	2009 г.	2006 г.	2014 г.
Лицензирование в РФ	2009 г.	2007 г.	–
Покрытие	ВПЧ 16/18	ВПЧ 6/11/16/18	ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Типы VLP	20 мкг	20 мкг	30 мкг
6			
11			
16			
18			
31			
33			
45			
52			
58			
Система экспрессии	Бакуловирус – клетки насекомых	Дрожжи	Дрожжи
Адъювант	Адъювантная система 04 (AS04): гидроксид алюминия и монофосфориллипид А (MPL)	Аморфный сульфат гидроксифосфата алюминия (AAHS)	Аморфный сульфат гидроксифосфата алюминия (AAHS)
Возраст и пол (одобренный FDA)	9–25 лет (женский, мужской)	9–26 лет (женский, мужской)	FDA: 9–45 лет (женский, мужской)
Возраст и пол (согласно утверждению EMA)	С 9 лет без верхнего предела (женский, мужской)	С 9 лет без верхнего предела (женский, мужской)	С 9 лет без верхнего предела (женский, мужской)
Возраст и пол (РФ)	9–45 лет (женский) 9–25 лет (мужской)	9–45 лет (женский) 9–45 лет (мужской)	–
Доза	0,5 мл/доза	0,5 мл/доза	0,5 мл/доза
График вакцинации (одобренный FDA)	Все возрасты: 0, 1, 6 мес	Все возрасты: 0, 2, 6 мес	≥15 лет: 0, 2, 6 мес <15 лет: 0, 6–12 мес
График вакцинации (одобренный EMA)	≥15 лет: 0, 1, 6 мес <15 лет: 0, 5–13 мес	≥14 лет: 0, 2, 6 мес ≤13 лет: 0, 6 мес	≥15 лет: 0, 2, 6 мес ≤14 лет: 0, 6–12 мес
График вакцинации (РФ)	≥15 лет: 0, 1, 6 мес <14 лет: 0, 5–13 мес	9–45 лет: 0–2–6 мес ≤13 лет: 0–6 мес	–
Путь введения	Внутримышечный	Внутримышечный	Внутримышечный
Противопоказания	Тяжелая аллергическая реакция на предыдущую дозу; гиперчувствительность к латексу	Тяжелая аллергическая реакция на предыдущую дозу; гиперчувствительность к дрожжам	Тяжелая аллергическая реакция на предыдущую дозу; гиперчувствительность к дрожжам

ВПЧ проникает в базальные клетки через микроповреждения эпителия. Экссудат из раны содержит, среди прочего, высокий титр антител против L1 IgG, которые были продуцированы после вакци-

нации. Эти просочившиеся антитела прикрепляются к белку L1 и предотвращают проникновение вируса в клетку.

Поскольку производимые в настоящее время вакцины против ВПЧ основаны на

L1–VLP, они обеспечивают только ограниченный по типу возбудителя иммунитет, игнорируя многие другие онкогенные генотипы ВПЧ. Следовательно, VLP II поколения, такие как L2–VLP и Chimeric L1–L2 VLP, привлекают большое внимание из-за их более широкого охвата генотипов. По сравнению с L1–VLP минорный капсидный белок L2 содержит эпитопы общего типа, которые могут обеспечивать широкие перекрестно-нейтрализующие ответы антител [12, 13]. Примечательно, что Церварикс® может обеспечивать определенную степень перекрестной защиты от некоторых филогенетически связанных типов ВПЧ 16 и 18 из одного филогенетического кластера альфа-9 (ВПЧ 16-подобные: ВПЧ 31, 33, 35, 52, 58) и альфа-7 (ВПЧ 18-подобные: ВПЧ 39, 45, 59, 68) видовые группы благодаря своим уникальным адъювантным системам [14].

Вакцинация против ВПЧ рекомендуется в возрасте 9–14 лет, при этом большинство национальных программ иммунизации нацелены на девочек в возрасте 11–13 лет. Однако все чаще прививка против ВПЧ входит в перечень рекомендуемых и для мальчиков-подростков. Клиническая эффективность иммунизации снижается после начала половой жизни и контакта с ВПЧ, в связи с чем вакцинация в молодом возрасте оптимальна. Кроме того, иммунный ответ на вакцины против ВПЧ активнее у более молодых людей.

В настоящее время рекомендаций в отношении необходимости ревакцинации нет, однако данные по популяциям Скандинавских стран показывают иммуногенность на протяжении как минимум 12 лет, в то время как статистические модели прогнозируют высокие уровни антител в течение как минимум 20 лет [15]. Защита вполне может быть пожизненной.

При проведении вакцинации следует использовать 1 тип вакцины для всего режима. Исследуются однократные схемы. Данные клинических исследований CVT и PATRICIA (в возрасте 15–26 лет)

показали, что эффективность вакцины была одинаковой независимо от количества введенных доз [16]. Популяционные исследования, проведенные в Австралии и США, пришли к такому же выводу для девочек в возрасте 15 лет и младше [17] или 15–19 лет [18], что нельзя объяснить коллективным иммунитетом. Несмотря на эти многообещающие результаты, схемы с 1 дозой для детей (или курсы с 2 дозами для пожилых женщин) пока не рекомендуются.

Эффективность вакцин против ВПЧ

Эффективность вакцин против ВПЧ была тщательно изучена в нескольких крупных рандомизированных клинических испытаниях с участием более 70 000 человек. Самыми крупными исследованиями являются PATRICIA для вакцины ВПЧ2 [19] и FUTURE I/II для вакцины ВПЧ4 [20]. Защита от цервикальных или вульвовагинальных заболеваний, вызванных вакциноспецифическими типами вируса, у ВПЧ-негативных женщин по данным этих исследований достигает 95% (табл. 2).

Эффективность вакцин ВПЧ2 и ВПЧ4 против инфекции ВПЧ 16/18 составляет в среднем до 87% у женщин, ранее инфицированных ВПЧ, в то время как эффективность против персистирующей инфекции ВПЧ 16/18 (>6 мес) достигает 94% [21]. Существует также некоторая дополнительная защита от подтипов, не включенных в вакцину, называемая «перекрестной защитой». Для вакцины ВПЧ2 она составила 77% против ВПЧ 31, 43% против ВПЧ 33 и 79% против ВПЧ 45 типа. Для вакцины ВПЧ4 соответствующая защита составила 46; 29 и 8% соответственно [14]. Снижение риска инфицирования ВПЧ за счет дополнительных 5 генотипов ВПЧ в вакцине ВПЧ 9 стабильно превышало 95% для всех генотипов по сравнению с вакциной ВПЧ 4 [22].

В Шотландии вакцина ВПЧ2 была внедрена в рутинные программы вакцина-

Таблица 2. Эффективность вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний, основанная на данных исследований PATRICIA для вакцины ВПЧ2 и FUTURE I/II для вакцины ВПЧ4 среди исходно ВПЧ-отрицательных женщин в возрасте 15–26 лет (Athanasίου A. и соавт., 2020)

Исход	Риск в контрольной группе (на 10 000 женщин)	Риск при приеме Церварикса® (на 10 000 женщин)	VE, %	Риск в контрольной группе (на 10 000 женщин)	Риск при приеме Гардасила® (на 10 000 женщин)	VE, %
Стойкая инфекция ВПЧ 16/18 (6 мес)	698	45	94	336	24	93
CIN2+, ВПЧ 16/18	178	2	99	190	0	99
CIN3+, ВПЧ 16/18	50	0	98	94	0	99
CIN2+, любой ВПЧ	312	112	65	291	167	43
CIN3+, любой ВПЧ	81 год	5	93	143	78	46
Остроконечные кондиломы, ВПЧ 6/11	NA	NA	NA	291	9	97
VIN/VaIN+, ВПЧ 16/18	NA	NA	NA	42	2	95
VIN/VaIN2+, любой ВПЧ	NA	NA	NA	65	15	77

Примечание. VE (vaccine efficacy) – эффективность вакцины; NA (not available) – нет данных; NS (not significant) – не имеет значения; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки; VIN – вульварная интраэпителиальная неоплазия; VaIN – влагалищная интраэпителиальная неоплазия.

ции девочек в возрасте 12–13 лет. Через 7 лет после вакцинации распространенность вакцин-специфических (ВПЧ 16/18) и других типов ВПЧ за счет перекрестной защиты (ВПЧ 31/33/45) снизилась более чем на 85% по результатам первого этапа скрининга [23]. В Великобритании распространенность ВПЧ 16/18 сократилась на 82%, а невакцинированных типов ВПЧ 31/33/45 – на 49% [24]. В целом в развитых странах распространенность ВПЧ 16/18 снизилась в течение 5–8 лет проведения универсальной иммунизации подростков на 83% у девочек (15–19 лет), на 56% у женщин в возрасте 20–24 лет и на 37% у женщин в возрасте 25–29 лет. Также наблюдалось снижение распространенности ВПЧ 31/33/45 у девочек на 54% [25]. В когорте рожденных в 1995–1996 гг., привитых в возрасте 12–13 лет, с охватом вакцинации 90% распространенность CIN3+ снизилась на 89%, CIN2+ на 88% и CIN1+ на 79% в первом раунде скрининга в возрасте 20 лет. При стратификации по иммунному статусу в невакцинированной когорте рожденных в 1995–1996 гг. диагнозы CIN3+

были снижены на 100%, CIN2+ на 67% и CIN1+ на 63%, что свидетельствует о коллективном иммунитете [23].

В Австралии, которая впервые внедрила гендерно-нейтральную вакцинацию в 2007 г., цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой и высокой степени злокачественности снизилась на 34 и 47% соответственно, причем большее снижение произошло у более молодых женщин (<20 лет) [26]. В целом в развитых странах частота диагнозов CIN2+ снизилась в течение 5–9 лет на 51% у девочек 15–19 лет и на 31% у женщин 20–24 лет [25].

Кохрановский обзор продемонстрировал, что у женщин в возрасте 15–26 лет, которые были негативны в отношении ВПЧ высокого риска (hrHPV) перед вакцинацией и получили хотя бы 1 дозу вакцины ВПЧ2 или ВПЧ4, риск CIN2+, ассоциированной с ВПЧ 16/18, снизился на 99%, CIN3+ – на 99%, а анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN) – на 90%. Риск любого CIN2+ или CIN3+ (независимо от типа ВПЧ, вызвавшего поражение) снижался на 63 и 79% соответственно. Когда

в исследование были включены женщины независимо от исходного статуса ВПЧ, получение хотя бы 1 дозы вакцины ВПЧ2 или ВПЧ4 снижало риск CIN2+ или CIN3+, связанного с ВПЧ 16/18, на 48 и 45% соответственно, а также риск любого CIN2+ или CIN3+ независимо от типа ВПЧ на 21 и 33% соответственно [21]. Если женщина является серо- или ПЦР-положительной в отношении некоторых вакцинных типов ВПЧ, эффективность вакцины против CIN2+, относящейся к остальным вакциноспецифическим типам ВПЧ, не снижается [27].

Клинические исследования вакцины ВПЧ9 показали эффективность против хронической инфекции или злокачественных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища высокой степени, вызванных ВПЧ 16/18, сопоставимую с вакциной ВПЧ4, и дополнительную защиту от ВПЧ 31/33/45/52/58 типов. Было обнаружено, что у ВПЧ-отрицательных женщин на момент вакцинации вакциной ВПЧ9 более чем на 96% уменьшается риск поражений высокой степени, вызванных ВПЧ 31/33/45/52/58 типов [22].

В Финляндии были опубликованы результаты III фазы клинических испытаний вакцин ВПЧ2 и ВПЧ4 более чем с 10-летним наблюдением более 3000 вакцинированных женщин. Среди привитых не регистрировалось случаев РШМ или других видов рака, связанных с ВПЧ (рак вульвы, влагалища, анального канала или ротоглотки), в то время как сообщалось о заболеваемости 6,4 на 100 000 женщин-лет РШМ и 8,0 на 100 000 для всех ВПЧ-ассоциированных злокачественных заболеваний среди невакцинированных [28].

Эффективность вакцины ВПЧ2 16/18-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN2+) или влагалища (VaIN2+) высокой степени составляет 95% в популяции женщин, не инфицированных ВПЧ, и 77% против любого VIN2+ или VaIN2+. У женщин, независимо от исход-

ного статуса ВПЧ, эффективность против VIN/VaIN 2+, связанного с ВПЧ 16/18, составляла 76%, а против любого VIN/VaIN 2+ – 51% [20]. Вакцина ВПЧ9 так же эффективна, как и вакцина ВПЧ4, в отношении профилактики VIN2+ или VaIN2+, связанных с ВПЧ 16/18, но имеет дополнительное снижение риска VIN2+ или VaIN2+, связанного с ВПЧ 31/33/45/52/58 [22].

Данные об эффективности вакцинации против AIN, рака анального канала и рака ротоглотки у женщин ограничены. При исследовании результатов вакцинации в Коста-Рике было обнаружено, что вакцина ВПЧ2 снижает риск анальной инфекции ВПЧ 16/18 на 84% среди привитых, ранее не инфицированных ВПЧ, что было сопоставимо со снижением риска развития РШМ, ассоциированного с ВПЧ 16/18 типов [29]. Кроме того, вакцинация вакциной ВПЧ2 снижала риск орального ВПЧ 16/18 на 93% независимо от исходного ВПЧ-статуса, что выше, чем соответствующее снижение риска ВПЧ 16/18-ассоциированной цервикальной инфекции (72%) [30].

Вакцинация мужчин способствует снижению частоты персистирующей ВПЧ 16/18-инфекции на 88% в полости рта и лишь на 50% в аногенитальной области (независимо от исходного ВПЧ-статуса). Вакцинация мужчин снижает риск развития AIN 2 или 3 на 62 и 47% соответственно [31]. Было показано, что у ВПЧ-негативных мужчин вакцина ВПЧ4 снижает риск развития персистирующей анальной ВПЧ 16/18-инфекции на 96%, AIN2+ на 75% и интраэпителиальной неоплазии полового члена высокой степени (PIN2+) на 100% [32]. Данные об эффективности вакцинации у мужчин в отношении предотвращения развития рака анального канала, рака полового члена или плоскоклеточного рака головы и шеи все еще ограничены.

Защитный эффект вакцин ВПЧ4 и ВПЧ9 от аногенитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6/11, достигает 97% у женщин

и 89% у мужчин, не инфицированных ВПЧ на момент вакцинации [32]. В Австралии общенациональная вакцинация с применением вакцины ВПЧ4 показала снижение частоты аногенитальных бородавок у женщин в возрасте 21–30 лет и младше 21 года на 73 и 93% соответственно, в течение всего 5 лет после начала вакцинации, а также у мужчин до 30 лет за счет коллективного иммунитета [33]. Мета-анализ исследований, проведенных в 14 странах с высоким уровнем дохода, показал, что заболеваемость остроконечными кондиломами снизилась в течение 5–8 лет на 67% у девочек (15–19 лет) и на 48% – у мальчиков (15–19 лет). Также наблюдалось статистически значимое сокращение в старших возрастных группах: женщины 20–24 лет – на 54%, женщины 25–29 лет – на 31%, мужчины 20–24 лет – на 32% [25].

По мнению экспертов, оценить полный эффект от вакцинации будет возможно спустя многие годы. Однако некоторые страны уже сообщили о снижении показателей заболеваемости РШМ. Так в США отмечено сокращение этого показателя на 29% среди женщин в возрасте 15–24 лет в течение 2011–2014 гг. по сравнению с 2003–2006 гг. (эра до вакцинации) [34]. В Австралии с помощью математических моделей прогнозируется искоренение РШМ в течение 20 лет [35–37].

Безопасность вакцин против ВПЧ

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety – GACVS), который сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), регулярно анализирует данные о безопасности вакцин против ВПЧ. В последнем обзоре 2017 г. проанализирована практика использования 270 млн доз введенных вакцин, на основании чего установлено, что нет убедительных доказательств связи с какими-либо серьезными побочными

эффектами или серьезными заболеваниями, включая синдром Гийена–Барре, комплексный регионарный болевой синдром, синдром постуральной ортостатической тахикардии, преждевременную недостаточность яичников, первичную яичниковую недостаточность, венозную тромбоэмболию, аутоиммунные заболевания, смерть, любое другое значимое с медицинской точки зрения состояние или начало любого хронического заболевания [38]. По данным GACVS, риск анафилактического шока крайне низок (1,7 случая на 1 млн доз). В связи с этим уже с 2017 г. рекомендация вакцинации женщин против ВПЧ имеет уровень доказательности 1А, вакцинации мужчин – 1В.

Вакцины против ВПЧ не следует вводить людям с известной гиперчувствительностью к любому компоненту вакцины против ВПЧ или тяжелой аллергической реакцией на предыдущую дозу данной вакцины. Например, Гардасил® или Гардасил 9® нельзя назначать людям с гиперчувствительностью к дрожжам, а Церварикс® – людям с гиперчувствительностью к латексу [39]. Наиболее частыми побочными эффектами являются реакции в месте инъекции (боль, покраснение и отек). Другие легкие и преходящие побочные эффекты включают гипертермию, головную боль, слабость, тошноту, боль в мышцах или суставах.

У беременных, непреднамеренно получивших вакцину против ВПЧ, до сих пор не сообщалось о неблагоприятных исходах для матери или плода. Вакцины против ВПЧ безопасны для кормящих матерей [39]. Антитела, индуцированные вакциной ВПЧ9, могут передаваться через плаценту, что потенциально защищает ребенка от инфицирования ВПЧ 6 и 11 типов [40].

Вакцину ВПЧ4 можно вводить в один день с рекомбинантной вакциной против гепатита В, менингококковой конъюгированной вакциной, инактивированной вакциной против полиомиелита и бесклеточ-

ной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша, а в отчете ВОЗ – с любыми живыми и инактивированными вакцинами с условием введения разными шприцами в разные участки тела [41, 42].

Вакцинация мальчиков и мужчин

Руководящие принципы ВОЗ рекомендуют вакцинацию против ВПЧ, в первую очередь молодых девушек, поскольку женщины имеют в 10 раз более высокий риск развития рака, связанного с ВПЧ, чем мужчины, а гетеросексуальные мужчины будут защищены благодаря коллективному иммунитету, вызванному высоким охватом вакцинацией женщин.

Исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что риск ВПЧ-ассоциированного рака у мужчин можно снизить на 37 и 66% соответственно, если уровень вакцинации девочек достигнет 60 и 90% [43]. Однако охват вакцинацией девочек и женщин против ВПЧ во многих странах составляет менее 60%, в связи с чем за последнее десятилетие появились веские аргументы в пользу распространения гендерно-нейтральной вакцинации. Более того, косвенная защита оказывает минимальное влияние на гомосексуальных мужчин, подвергая их значительно более высокому риску ВПЧ-инфекции и заболеваний.

Вакцинация мужчин является наиболее рентабельной в странах с низким охватом женщин (<80%), но гендерно-нейтральная политика вакцинации имеет много дополнительных преимуществ и принимается во многих странах с высоким охватом женщин. Некоторые страны, например Великобритания, предоставляют бесплатную вакцинацию от ВПЧ гомосексуальным мужчинам. Исследование с использованием популяционной модели передачи ВПЧ одного типа показало, что догоняющая вакцинация мужчин может привести к снижению распространенности ВПЧ примерно на 17% по сравнению с вакцинацией только женщин.

По данным на октябрь 2020 г., вакцина против ВПЧ включена в универсальные программы иммунизации в 111 странах мира, в том числе на территории 42 стран внедрили в программы гендерно-нейтральный подход [44].

Вакцинация женщин после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Вакцины против ВПЧ являются профилактическими и не могут использоваться для лечения уже приобретенных ВПЧ-ассоциированных заболеваний. После местного лечения CIN риск рецидива до инвазивного заболевания составляет до 8%. Эти женщины могут повторно инфицироваться ВПЧ, оставаясь в группе повышенного риска рецидива CIN и развития инвазивного рака. Данные клинических исследований вакцин показали, что риск рецидива CIN2+ после местного лечения ниже у вакцинированных женщин, чем у женщин, которые никогда не вакцинировались, на 65–88%, а риск повторного инфицирования ВПЧ 16/18 или ВПЧ 31/33/45 ниже на 58 и 37% соответственно [45–48].

Вакцинация иммунокомпрометированных пациентов

Исследование ВИЧ-положительных детей с CD4 более 15% показало, что вакцина ВПЧ4 безопасна, не влияет на количество CD4 или вирусную нагрузку ВИЧ и обеспечивает уровень сероконверсии более 96% для всех типов ВПЧ, специфичных для вакцины [49]. При исследовании ВИЧ-положительных взрослых обнаружено, что частота сероконверсии после вакцины ВПЧ4 зависит от числа CD4 (85–100%, если CD4 более 200/мкл, и 75–93%, если число менее 200/мкл) [50]. Поскольку ВИЧ может изменять канцерогенность и распределение типов ВПЧ при вирус-ассоциированных злокачественных заболеваниях, у ВИЧ-положительных пациентов следует

отдавать предпочтение мультивалентным вакцинам или вакцинам с сильной перекрестной защитой. Вакцинация против ВПЧ также рекомендуется реципиентам трансплантата и пациентам с аутоиммунными заболеваниями, поскольку она не влияет на течение болезни [51]. У данной категории пациентов титры антител ниже, чем у иммунокомпетентных людей того же возраста, и могут зависеть от используемого для лечения типа иммунно-супрессивного препарата. Однако данные о клинической эффективности для иммуно-компрометированных пациентов ограничены.

Терапевтические ВПЧ-вакцины

К сожалению, на сегодняшний день, когда были протестированы все терапевтические вакцины, ни одна из них не смогла обеспечить необратимую регрессию ВПЧ-ассоциированного рака. Сообщалось, что комбинированная терапия антителами против лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и терапевтические вакцины против ВПЧ подавляют рост опухоли и повышают иммунные реакции клеток. Недавно было одобрено рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание для изучения безопасности и эффективности использования разработанной вакцины на основе *Lactobacillus*, экспрессирующей E7 ВПЧ 16 типа, для лечения ВПЧ 16-положительного HSIL [52].

Национальные программы вакцинации против ВПЧ были внедрены в некоторых странах более 10 лет назад, что позволило провести надзорные исследования для оценки долгосрочного воздействия внедрения вакцин. В фазе I–III клинических испытаний все 3 вакцины показали отличную защиту от инфекции, связанной с вакцинными штаммами ВПЧ, предрасполагающими к развитию РШМ. Кроме того, вакцины против ВПЧ показали высокую эффективность против пероральных инфекций ВПЧ в нескольких исследованиях,

но может ли вакцинация против ВПЧ подавлять развитие рака ротоглотки, связанного с ВПЧ, еще не оценено.

Существует множество потенциальных эффектов, которые влияют на охват вакцинацией и ее эффективность, например возраст введения вакцины, географические регионы и уровень образования. Идеальное время для наилучшей защиты от заболеваний, связанных с ВПЧ, – до контакта с ВПЧ. Вакцинация перед первым половым контактом может предотвращать более чем 90% патологий и предраковых заболеваний, связанных с ВПЧ, тогда как после контакта с ВПЧ – только в 50–60% случаев [53]. Исследования показали, что эффективность вакцины различается в зависимости от географического региона. При плоскоклеточной карциноме преобладающим типом являются ВПЧ 16, за ним следуют ВПЧ 18, 45, 31 и 33 во многих регионах, кроме Азии, где после ВПЧ 16 и 18 чаще выявляются ВПЧ 58 и 52 типов [54]. При инвазивном РШМ 82% случаев связаны с ВПЧ 16 и 18 в Западной и Центральной Азии и 68% – в Восточной Азии [54]. Исследования показали, что Гардасил 9® защищает от РШМ, связанного с типами ВПЧ, с эффективностью 92% в Африке и Северной Америке, 91% в Европе, 90% в Латинской Америке и Карибском бассейне, 88% в Азии и 87% в Австралии [55].

В странах с рутинными программами вакцинации ВПЧ самый высокий уровень охвата школьными программами. Кроме того, высокий уровень образования женщин предотвращает передачу ВПЧ, повышает приемлемость вакцины против ВПЧ и, таким образом, помогает улучшить охват вакцинацией против ВПЧ.

Невакцинированные люди получают пользу от косвенной защиты от ВПЧ за счет снижения циркуляции ВПЧ в сообществе – так называемый коллективный иммунитет. Увеличение охвата вакцина-

цией экспоненциально снижает распространенность ВПЧ; уровень охвата всего 20% у женщин может вызвать развитие коллективного иммунитета, снизив распространенность ВПЧ 16 на 27% у женщин и на 17% у мужчин в течение 70 лет. Дальнейшее увеличение охвата повышает коллективный иммунитет на 80% и может снизить распространенность ВПЧ 16 на 93% у женщин и на 83% у мужчин в течение 70 лет. Прогнозировалось, что по крайней мере 80% охват вакцинацией только девочек и 60% – при проведении гендерно-нейтральной вакцинации необходим для достижения снижения распространенности ВПЧ 16 более чем на 90% у женщин и на 80% – у мужчин в течение 70 лет [56].

Цитологический скрининг и вакцинация в течение нескольких десятилетий будут взаимодополняющими синергетическими стратегиями профилактики РШМ [57].

Существует множество причин, по которым родители могут не решаться вакцинировать своих детей, но почему медицинские работники не предоставляют информацию о пользе и безопасности вак-

цинации против ВПЧ, а в ряде случаев даже не рекомендуют ее, остается неясным.

В представленной статье мы постарались нивелировать наиболее распространенные мифы, связанные с вакцинацией против ВПЧ. Распространение дезинформации по каналам социальных сетей может свести на нет усилия общественного здравоохранения и практикующих врачей по борьбе с этими ошибочными представлениями. С учетом существующих рекомендаций по разработке более эффективных средств коммуникации, социальной вовлеченности и использования средств массовой информации для решения проблемы нерешительности в отношении вакцинации необходимо давать как пациентам, так и специалистам большее количество доступной информации, связанной с ВПЧ.

Вклад авторов. Концепция – Кумыкова З.Х.; сбор и обработка материала – Кумыкова З.Х., Нагапетян М.К., Батырова З.К.; написание текста – Кумыкова З.К., Нагапетян М.К.; редактирование – Уварова Е.В., Батырова З.К.

Сведения об авторах

Кумыкова Заира Хасановна (Zaira Kh. Kumykova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: zai-kumykova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

Уварова Елена Витальевна (Elena V. Uvarova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elena-uvarova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Нагапетян Марьям Кареновна (Mariam K. Nahapetyan) – клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nahapetyanmariam15@gmail.com

Батырова Залина Кимовна (Zalina K. Batyrova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: linadoctor@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

Литература/References

1. IARC. Biological agents: a review of human carcinogenesis. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100B.
2. Lehtinen M., Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2013; 10 (7): 400–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.204>
3. Hartwig S., St Guily J.L., Dominiak-Felden G., Alemany L., de Sanjose S. Estimation of the overall burden of cancers, pre-cancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. Infect Agent Cancer. 2017; 12: 19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0129-6>
4. Van Rijn V.M., Mooij S.H., Mollers M., Snijders P.J., Speksnijder A.G., King A.J., et al. Anal, penile, and oral high-risk HPV infection and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. PLoS One. 2014; 9 (3): e92208. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092208>
5. Jaisamrarn U., Castellsague X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Del Rosario-Raymundo M.R., et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. 2013; 8 (11): e79260. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>
6. Stanley M.A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012; 25 (2): 215–22. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.05028-11>
7. Cervarix Instructions. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b5f1c82-a3c7-4e39-bc90-37f12c5e7cb6&t [Инструкция Церварикс URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b5f1c82-a3c7-4e39-bc90-37f12c5e7cb6&t (in Russian)]
8. Gardasil Instructions. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f8c89d05-6cd3-443b-973a-6017e3906fd8&t [Инструкция Гардасил URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f8c89d05-6cd3-443b-973a-6017e3906fd8&t (in Russian)]
9. Romanowski B., de Borja P.C., Naud P.S., Roteli-Martins C.M., De Carvalho N.S., et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet. 2009; 374 (9706): 1975–85. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61567-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61567-1)
10. Giannini S.L., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M., Morel S., Dessy F., et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine. 2006; 24 (33–34): 5937–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
11. Iversen O.E., Miranda M.J., Ulied A., Soerdal T., Lazarus E., Chokephaibulkit K., et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. JAMA. 2016; 316 (22): 2411–21. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>
12. Schellenbacher C., Roden R., Kirnbauer R. Chimeric L1-L2 virus-like particles as potential broad-spectrum human papillomavirus vaccines. J Virol. 2009; 83: 10 085–95. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01088-09>
13. Huber B., Schellenbacher C., Shafiti-Keramat S., Jindra C., Christensen N., Kirnbauer R. Chimeric L2-based virus-like particle (VLP) vaccines targeting cutaneous human papillomaviruses (HPV). PLoS One. 2017; 12: e0169533. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169533>
14. Malagón T., Drolet M., Boily M.C., Franco E.L., Jit M., Brisson J., et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12: 781–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70187-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70187-1)
15. Kjaer S.K., Nygard M., Dillner J., Brooke Marshall J., Radley D., Li M., et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. Clin Infect Dis. 2018; 66 (3): 339–45. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix797>
16. Kreimer A.R., Struyf F., Del Rosario-Raymundo M.R., Hildesheim A., Skinner S.R., Wacholder S., 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: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00047-9)
17. Brotherton J.M., Budd A., Rompotis C., Bartlett N., Malloy M.J., Andersen R.L., et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: a national cohort analysis. Papillomavirus Res. 2019; 8: e100177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100177>

18. Rodriguez A.M., Zeybek B., Vaughn M., Westra J., Kaul S., Montealegre J.R., et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer*. 2020; 126 (8): 1656–67. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32700>
19. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M., Jaisamrarn U., Garland S.M., Castellsague X., 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: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70286-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70286-8)
20. Munoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., et al. Impact of human papillomavirus(HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (5): 325–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp534>
21. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 5: CD009069.
22. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372 (8): 711–23.
23. Kavanagh K., Pollock K.G., Cuschieri K., Palmer T., Cameron R.L., Watt C., et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (12): 1293–302.
24. Mesher D., Panwar K., Thomas S.L., Edmundson C., Choi Y.H., Beddows S., et al. The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010–2016. *J Infect Dis*. 2018; 218 (6): 911–21.
25. Drolet M., Benard E., Perez N., Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394 (10 197): 497–509.
26. Lee L.Y., Garland S.M. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res*. 2017; 6: 866.
27. Szarewski A., Poppe W.A., Skinner S.R., Wheeler C.M., Paavonen J., Naud P., et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2012; 131 (1): 106–16.
28. Luostarinen T., Apter D., Dillner J., Eriksson T., Harjula K., Natunen K., et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018; 142 (10): 2186–7.
29. Kreimer A.R., Gonzalez P., Katki H.A., Porras C., Schiffman M., Rodriguez A.C., et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (9): 862–70.
30. Herrero R., Quint W., Hildesheim A., Gonzalez P., Struijk L., Katki H.A., et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus(HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e683.
31. Harder T., Wichmann O., Klug S.J., van der Sande M.A.B., Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018; 16 (1): 110.
32. Giuliano A.R., Palefsky J.M., Goldstone S., Moreira E.D. Jr, Penny M.E., Aranda C., et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011; 364 (5): 401–11.
33. Ali H., Donovan B., Wand H., Read T.R.H., Regan D.G., Grulich A.E., et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032.
34. Guo F., Cofie L.E., Berenson A.B. Cervical cancer incidence in young U.S. Females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med*. 2018; 55 (2): 197–204.
35. Mix J.M., Van Dyne E.A., Saraiya M., Hallowell B.D., Thomas C.C. Assessing impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence in women 15–29 years in the United States, 1999–2017: an ecologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 30 (1): 30–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082207>
37. Lei J., Ploner A., Elfström K.M., Wang J., Roth A., Fang F., et al. HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (14): 1340–8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997908>
38. Kjaer S.K., Dehlendorf C., Belmonte F., Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113 (10): 1329–35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876216>

39. GACVS. Safety update of HPV vaccines. URL: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/2017
40. ACIP. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm> (date of access August, 2019)
41. Guevara A.M., Suarez E., Victoria A., Ngan H.Y., Hirschberg A.L., Fedrizzi E., et al. Maternal transfer of anti HPV 6 and 11 antibodies upon immunization with the 9-valent HPV vaccine. *Hum Vaccines Immunother.* 2019; 15: 141–5.
42. Immunization, vaccines and biologicals. Geneva: World Health Organization, 2019. URL: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/ (date of access December, 2019)
43. WHO estimates of human papillomavirus immunization coverage 2010–2018. Geneva: World Health Organization, 2019. URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls (date of access December, 2019)
44. Bogaards J.A., Wallinga J., Brakenhoff R.H., Meijer C.J., Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: Bayesian evidence synthesis. *BMJ.* 2015; 350: h2016.
45. Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine. URL: <https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html>
46. Hildesheim A., Gonzalez P., Kreimer A.R., Wacholder S., Schussler J., Rodriguez A.C., et al. Impact of human papillomavirus(HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215 (2): 212.e1–5.
47. Del Pino M., Martí C., Torras I., et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8 (2): E245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456136>
48. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018; 151 (2): 229–34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30197061>
49. Petrillo M., Dessole M., Tinacci E., et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: a single institution's experience. *Vaccines (Basel).* 2020; 8 (1): E45. Epub 2020 Jan 25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991753>
50. Levin M.J., Moscicki A.-B., Song L.-Y., Fenton T., Meyer W.A. 3rd, Read J.S., et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55 (2): 197–204.
51. Kojic E.M., Kang M., Cespedes M.S., Umbleja T., Godfrey C., Allen R.T., et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (1): 127–35.
52. Garland S.M., Brotherton J.M.L., Moscicki A.B., Kaufmann A.M., Stanley M., Bhatla N., et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res.* 2017; 4: 35–8.
53. Ikeda Y., Uemura Y., Asai-Sato M., Nakao T., Nakajima T., Iwata T., et al. Safety and efficacy of mucosal immunotherapy using human papillomavirus (HPV) type 16E7-expressing *Lactobacillus*-based vaccine for the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion(HSIL): the study protocol of a randomized placebo-controlled clinical trial (MILACLE study). *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49: 877–880. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz095>
54. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003; 88: 63–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600688>
55. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J., Clifford G.M. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011; 128: 927–35. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
56. Zhai L., Tumban E. Gardasil-9: a global survey of projected efficacy. *Antiviral Res.* 2016; 130: 101–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.016>
57. Brisson M., Benard E., Drolet M., Bogaards J.A., Bausano I., Vanska S., et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from trans-mission-dynamic models. *Lancet Public Health.* 2016; 1 (1): e8–17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9)
58. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 17 November 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>