



Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека

*О. С. Аляутдина, В. Ю. Прилуцкая

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Рак шейки матки, вызываемый вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов, является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин. Другие высокоонкогенные типы вируса способствуют возникновению рака влагалища, вульвы, пениса, анального канала, злокачественных новообразований головы и шеи. Низкоонкогенные типы ВПЧ, такие как 6 и 11, могут быть причиной аногенитальных бородавок и папилломатоза верхних дыхательных путей. Эти заболевания возможно предотвратить с помощью вакцинации до инфицирования вирусом. Цель работы: систематизация актуальных данных по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний с помощью вакцинации. В настоящее время в мире зарегистрированы три вакцины против вируса папилломы человека — Церварикс®, Гардасил® и Гардасил®9. Обширные клинические и пострегистрационные исследования свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности данных вакцин (до 100%) в отношении возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища при введении их пациенткам, не инфицированным данными типами вируса ранее. Однако существует ряд нерешенных вопросов, стимулирующих проведение дальнейших клинических исследований по поиску универсальной вакцины. Прежде всего эффективность указанных вакцин ограничена включенными типами ВПЧ. Только в 2011 г. был поднят вопрос о необходимости вакцинации лиц мужского пола. Также периодически происходит пересмотр рекомендаций по кратности вакцинации вследствие появления новых результатов исследований иммуногенности вакцины. Снижение кратности иммунизации особенно актуально для развивающихся стран с ограниченными финансовыми ресурсами и высокой заболеваемостью раком шейки матки. Таким образом, для достижения элиминации ВПЧ во всем мире необходимо проведение глобальных программ вакцинации, в том числе оптимальных по доступности и кратности вакцинации для развивающихся стран, увеличение охвата вакцинацией по возрасту и полу, а также расширение программ скрининга в области онкологии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; ВПЧ вакцинация; церварикс; гардасил; рак шейки матки

Для цитирования: Аляутдина ОС, Прилуцкая ВЮ. Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):141–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150>

***Контактное лицо:** Ольга Сергеевна Аляутдина; olasa@list.ru

Ongoing Challenges and Future Directions in Human Papillomavirus Vaccination

*O. S. Alyautdina, V. Yu. Prilutskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Cervical cancer caused by human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 is one of the most common cancer types in women. Other high-risk HPV types may cause vaginal cancer, vulval cancer, penile cancer, anal cancer, head and neck cancer. Low-risk HPV types, such as 6 and 11, can cause anogenital warts and recurrent respiratory papillomatosis. These diseases may be prevented by vaccinating women and men before contracting the virus. The aim of the study was to summarise current data on using vaccines for the prevention of HPV-associated diseases. Currently, there are three HPV vaccines available on the market: Cervarix®, Gardasil®, and Gardasil®9. Extensive clinical and post-licensing studies show that these vaccines are safe and highly effective (up to 100%) in preventing vaginal, vulval, and cervical intraepithelial neoplasias when administered to patients who were not previously infected with these HPV types. However, there are a number of unresolved issues that encourage further clinical research to find a universal vaccine. First of all, the effectiveness of these vaccines is limited to the HPV types covered by a particular vaccine. It was only in 2011 that the question was raised about the need to vaccinate males. Also, the recommendations on the frequency of vaccination are periodically revised in line with new immunogenicity study results. Reducing the frequency of immunisation is particularly relevant for developing countries with limited financial resources and a high incidence of cervical cancer. Thus, global vaccination programmes, including those with optimal availability and immunisation frequency for developing countries, higher vaccination coverage in terms of age and sex, and expansion of cancer screening programmes are necessary to eliminate HPV worldwide.

Key words: human papillomavirus; HPV vaccination; cervarix; gardasil; cervical cancer

For citation: Alyautdina OS, Prilutskaya VYu. Ongoing challenges and future directions in human papillomavirus vaccination. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):141–150. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150>

***Corresponding author:** Olga S. Alyautdina; olasa@list.ru

Рак шейки матки является четвертым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием у женщин в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. в мире было зарегистрировано примерно 570 000 новых случаев данного заболевания¹. Случаи смерти от рака шейки матки составили 7,5% всех случаев смерти от рака у женщин, и более 85% таких случаев приходилось на страны со средним и низким доходом населения². В странах Европы в 2018 г. было зафиксировано 69 000 новых случаев этого заболевания и 30 000 смертельных исходов³.

Причиной предраковых поражений и рака шейки матки в 70% случаев являются два типа вируса папилломы человека (ВПЧ): 16 и 18 типы⁴. Высокоонкогенные типы ВПЧ также могут вызывать рак влагалища, вульвы, пениса, анального канала, некоторые злокачественные новообразования головы и шеи. Низкоонкогенные типы вируса папилломы человека, такие как 6 и 11, могут быть причиной ангенитальных бородавок и папилломатоза верхних дыхательных путей. ВПЧ, как правило, в 90% случаев самостоятельно элиминирует из организма в период от нескольких месяцев до двух лет после инфицирования без каких-либо клинических признаков⁵. Тем не менее у некоторых пациенток ВПЧ-инфекция является стойкой и значительно увеличивает риск предраковых или злокачественных новообразований [1]. Дополнительными факторами, повышающими риск развития ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки, являются иммунодефицитные состояния при иммуносупрессивной терапии, СПИД, простой герпес, хламидиоз, гонорея, курение⁶.

Однако развитие рака шейки матки, в отличие от большинства других видов злокачественных образований, можно предупредить с помощью вакцинации. В европейском регионе отмечаются стабильные успехи в профилактике заражения девочек и женщин наиболее распространенными типами ВПЧ, с которыми связаны почти 90% всех случаев рака шейки матки в мире. В настоящее время вакцинация для девочек в возрасте 9–14 лет входит в календари профилактических прививок в 37 из 53 стран Европы⁷. В некоторых странах (Австрия,

Хорватия, Чехия, Дания, Германия, Италия, Лихтенштейн, Норвегия и Великобритания) также предусмотрена вакцинация мальчиков с целью снижения вероятности распространения этих типов ВПЧ. Показатели охвата вакцинацией в Европе значительно различаются, причем не только между странами, но и на региональном уровне. Это связано с разным экономическим уровнем развития стран и отдельных регионов, а также разными программами общественного здравоохранения. В таких странах, как Финляндия, Венгрия, Исландия, Мальта, Норвегия, Португалия, Испания и Великобритания, национальный охват вакцинацией составляет выше 70%⁸. К 2015 г. 14 млн европейских женщин прошли полный курс вакцинации, а 17 млн получили однократную вакцинацию, что потенциально предотвратило 76 000 новых случаев возникновения рака шейки матки [2].

Цель работы — систематизация актуальных данных по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний с помощью вакцинации.

Жизненный цикл ВПЧ

Семейство вирусов папилломы человека (*Papillomaviridae*) представляет собой группу двухцепочечных безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, которым для репликации необходимо проникновение в ядро клетки макроорганизма. ВПЧ обладают способностью инфицировать эпителиальные клетки, такие как клетки кожи и слизистой оболочки полости рта и половых органов [3]. В настоящее время насчитывается более 200 генотипов вируса папилломы человека. Среди них примерно 30 типов ВПЧ поражают ангенитальный тракт. Выделяют 11 типов ВПЧ низкого онкогенного риска (типы ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81), которые в основном ассоциированы с образованием генитальных бородавок и доброкачественных поражений шейки матки. К группе высокого онкогенного риска отнесены 15 типов ВПЧ (типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82). Они связаны с дисплазиями высокой степени тяжести и инвазивным раком шейки матки [4, 5].

¹ Ускорение элиминации рака шейки матки. EB144/28. ВОЗ; 2018. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_28-ru.pdf

² Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. WHO; 2019. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

³ Всемирный день борьбы против рака: в центре внимания — меры по защите от рака шейки матки. ВОЗ, Европейское региональное бюро; 2019. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2019/04/european-immunization-week-2019/news/news/2019/02/world-cancer-day-action-for-protection-against-cervical-cancer>

⁴ Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. WHO; 2019. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Всемирный день борьбы против рака: в центре внимания — меры по защите от рака шейки матки. ВОЗ, Европейское региональное бюро; 2019. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2019/04/european-immunization-week-2019/news/news/2019/02/world-cancer-day-action-for-protection-against-cervical-cancer>

⁸ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-3-April.pdf>

По экспрессии белка во время вирусного цикла были определены две функциональные области генома вируса: кодирующая область, содержащая «ранние» (early — E) гены, обеспечивающие функции вириона, — белки E1, E2, E4, E5, E6 и E7, и область, содержащая два «поздних» (late — L) гена — большой (L1) и малый (L2) капсидные белки. Кроме того, геном ВПЧ имеет некодирующую область URR (upstream regulatory region), которая включает в себя регуляторные элементы и отвечает за репликацию вирусной ДНК, транскрипцию и сборку вирионов [6]. При инфицировании ВПЧ вирусные белки экспрессируются последовательно. Ранние и поздние белки имеют следующие функции: E1 участвует в образовании гетеродимерного комплекса с E2 для контроля репликации вируса; E2 участвует в регуляции раннего генного промотора; E4 участвует в амплификации генома ВПЧ; E5 вовлечен в амплификацию генома ВПЧ, способствует прогрессированию роста опухолевых клеток за счет стимуляции пролиферации; E6 и E7 являются основными онкогенами, блокируют механизм регуляции деления клеток хозяина; E8 участвует в подавлении транскрипции и репликации клеточного цикла вируса [7, 8].

Жизненный цикл ВПЧ тесно связан с дифференцировкой эпителиальных клеток-хозяев. ВПЧ первоначально поражает недифференцированные активно пролиферирующие клетки базального слоя эпителия. Новые вирионы могут быть синтезированы только после того, как одна из зараженных дочерних клеток дифференцировалась после митоза, тогда как для большинства других вирусов характерно производство дочерних вирионов из той же зараженной клетки [9]. Причина этого в том, что геном ВПЧ не кодирует полимеразу или другие ферменты, необходимые для репликации вируса. Размножение вируса, следовательно, зависит от белков репликации клетки-хозяина, обеспечивающих синтез вирусной ДНК [10].

Механизм действия ВПЧ на регуляцию клеточного цикла

ВПЧ проникает в базальные эпителиальные клетки через микрораны или микротрещины. Предполагается, что гепарансульфатные протеогликаны, обнаруженные во внеклеточном матриксе на поверхности клетки, могут являться первичными рецепторами для ВПЧ [11]. При этом интегрин- $\alpha 6$ и ламинин-5 играют роль корцепторов для вируса [12].

После успешного связывания с рецептором вирус интернализуется в клетку с помощью клатрина или кавеол-опосредованного эндоцитоза [13]. Вирусный геном проникает в ядро через разрывы ядерной оболочки. Попав в ядро, ВПЧ реплицируется с низким числом копий (10–200 копий на клетку) во время начальной амплификации [14].

Поскольку пролиферирующие клетки (несущие геномы ВПЧ) претерпевают дифференцировку, режим репликации вирусного генома переключается на поддержку продуктивной амплификации одновременно с повышением уровня белков репликации E1 и E2 [15]. В эпителии экспрессируются капсидные белки L1 и L2 и происходит сборка вирусных частиц. Вирионы элиминируются с мертвыми плоскими клетками эпителия для дальнейшего распространения и передачи [16].

Клетка хозяина переходит из состояния покоя (G_0) к фазе начального роста (G_1) под воздействием факторов роста. Для того чтобы перейти от фазы G_1 (пресинтетический период) к фазе S (синтетический период), клетки должны пройти контрольную точку в фазе G_1 . Этот процесс регулируется белком ретинобластомы (pRb). Тормозное действие данного белка обусловлено тем, что он связывает и ингибирует транскрипционный фактор E2, препятствуя переходу к фазе S. Стимуляция вирусом рецепторов эпидермального фактора роста приводит к фосфорилированию pRb [17]. Инактивация гена ретинобластомы обеспечивает наступление S-фазы и неограниченную по времени пролиферацию эпителиоцитов. Ингибитор циклинзависимой киназы белок p16, накапливаясь в клетке, тормозит переход к фазе S за счет дефосфорилирования pRb. ВПЧ влияет на клеточный цикл при помощи двух вирусных онкопротеинов — E6 и E7. Белок E7 связывает и инактивирует pRb, устраняя таким образом его тормозное действие на переход от фазы G_1 к фазе S. ВПЧ-зависимое ингибирование pRb способствует накоплению p16, однако заблокированный E7 белок ретинобластомы не восстанавливается, что вновь способствует накоплению p16. Определение уровня белка p16 в эпителии шейки матки является важным диагностическим фактором [18].

Белок E6 связывает белок p53 и способствует его деградации. Белок p53 выполняет следующие основные функции: остановка роста опухоли, репликация ДНК, активация апоптоза (гибели клеток). В нормальных клетках уровень этого белка низкий. Повреждение ДНК и другие стрессовые сигналы вызывают увеличение уровня белка p53, что ведет к задержке роста опухоли посредством остановки клеточного цикла и предупреждения репликации поврежденной ДНК. Вирусные онкопротеины нарушают клеточный цикл и обеспечивают ингибирование p53-опосредованного апоптоза [19].

Вакцинация против ВПЧ

В исследованиях R. Kirnbauer с соавт. (1994) было показано, что рекомбинантно экспрессируемый капсидный белок L1 может самостоятельно собираться в вирусоподобные частицы (virus-like

particles, VLP) [20]. Эти результаты стали основой для разработки профилактических вакцин против ВПЧ. Современные вакцины содержат вирусоподобные частицы, созданные искусственно в различных клетках (бактериальных, дрожжевых, клетках насекомых и др.) с помощью синтеза белков, подобных капсидным белкам L1 вируса [21]. Важно отметить, что вакцины не содержат вирусных ДНК и живых биологических продуктов, поэтому инфицирование вирусом при вакцинации исключено. Используемый в вакцине адъювант аморфный гидроксисульфат алюминия повышает узнаваемость вирусоподобных частиц для иммунной системы, что приводит к увеличению синтеза антител. Вирусоподобные частицы в составе вакцины морфологически и иммунологически сходны с нативными вирионами, вследствие чего при системном введении вакцины происходит эффективный В-клеточный иммунологический ответ посредством Toll-подобных рецепторов (TLR-4) [22]. Высокий титр нейтрализующих антител, длительный сохраняющийся в организме, возникает как при введении вакцины с адъювантом, так и без него⁹.

В 2006 г. были зарегистрированы две вакцины на основе белка L1: Церварикс® (GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия) и Гардасил® (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды). Бивалентная вакцина (2vHPV) Церварикс® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и адъюванты — гидроксид алюминия и монофосфорил липид А. Квадривалентная (4vHPV) вакцина Гардасил® содержит вирусоподобные частицы ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов и дополнительно ВПЧ низкоонкогенного риска — 6 и 11 типов. В качестве адъюванта используется гидроксифосфат сульфат алюминия. Вакцины различаются также по способу изготовления: в бивалентной вакцине L1 белки ВПЧ-16 и ВПЧ-18 получены с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446), тогда как для получения квадривалентной вакцины использованы клетки дрожжей [23].

Масштабные клинические и пострегистрационные исследования свидетельствуют о высокой эффективности обеих вакцин (до 100%) в отношении предупреждения возникновения интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища при введении пациенткам, не инфицированным данными типами вируса ранее. Во многих исследованиях был продемонстрирован протективный эффект вакцины Гардасил® в отношении анальных интраэпителиальных

новообразований и генитальных бородавок [24, 25]. Наибольшая эффективность достигается при профилактической вакцинации подростков до начала сексуальной активности, поскольку вакцина не оказывает терапевтического воздействия на уже имеющуюся инфекцию или существующие интраэпителиальные поражения. В октябре 2011 г. Консультативный совет Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) опубликовал рекомендации по вакцинации мальчиков о необходимости рутинного использования квадривалентной вакцины в возрасте 11–12 лет, а также вакцинации в возрасте 13–21 года лиц мужского пола, которые не были вакцинированы ранее или не закончили трехкратную вакцинацию [26]. Необходимость вакцинации мальчиков для снижения заболеваемости раком невозможно переоценить, так как частота ВПЧ-ассоциированного анального рака и рака ротоглотки в мире увеличивается [27]. По результатам исследования, проведенного в США и охватывающего период 2011–2014 гг., было выявлено 11 млн случаев заражения мужчин высокоонкогенными типами ВПЧ, вызывающими рак ротоглотки и гортани [28].

Титры антител в крови, индуцированные вакцинацией, значительно выше, чем титры после естественного инфицирования, и сохраняются по меньшей мере в течение 12 лет [29]. В пострегистрационный период не было отмечено серьезных нежелательных реакций, связанных с вакцинацией Гардасил®. Несерьезные нежелательные реакции включали локальную эритему, припухлость в месте инъекции, головную боль, тошноту и повышение температуры [30].

В настоящее время в России разрешены к применению две вакцины против ВПЧ — квадривалентная вакцина Гардасил® и бивалентная вакцина Церварикс® [31]. К сожалению, вакцинация против ВПЧ пока не включена в Национальный календарь профилактических прививок в России. В мае 2019 г. Экспертный совет по здравоохранению Российской Федерации рекомендовал Минздраву России разработать и утвердить план расширения Национального календаря профилактических прививок на 2020–2030 гг. и включить в него вакцинацию против ВПЧ¹⁰. Основные сложности при этом связаны с высокой стоимостью зарубежных вакцин, поэтому перспективной является разработка вакцины отечественного производства. В России к 2017 г. было реализовано более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации: в Московской области, Санкт-Петербурге,

⁹ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly epidemiological record. 2017;92(19):241–68. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf>

¹⁰ Бескаравайная Т. Иммунизация без локализации. Медвестник. 19.08.2019. <https://medvestnik.ru/content/articles/Immunizaciya-bez-lokalizacii.html>

Ханты-Мансийском автономном округе, Якутске, Новосибирске, Смоленской области и некоторых других регионах [31].

Несмотря на успешный опыт применения бивалентных и квадριвалентных вакцин первого поколения против ВПЧ, некоторые вопросы остаются нерешенными. Прежде всего эффективность вакцин на основе белка L1 ограничена конкретными типами ВПЧ, хотя сообщалось об ограниченной перекрестной реакции с выработкой антител против ВПЧ 31, 45 типов [32]. Таким образом, даже у вакцинированных лиц остается риск заражения остальными типами ВПЧ высокого онкогенного риска. Это привело к созданию девятивалентной (9vHPV) вакцины Гардасил®9 против типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и низкого онкогенного риска — 6 и 11. В 2016 г. компании Merck Sharp & Dohme B.V. и Glaxo Smith Kline Biologicals s.a. прекратили производство квадριвалентных и бивалентных вакцин для США. В настоящее время в Соединенных Штатах единственным препаратом для вакцинации против ВПЧ является девятивалентная вакцина¹¹.

Рекомендации по кратности вакцинации

С момента выведения на мировой рынок первых вакцин против ВПЧ в 2006 г. неоднократно обновлялись рекомендации по возрастным категориям вакцинируемых, возможности применения у лиц обоих полов, а также по режиму дозирования. Однако основной принцип оставался неизменным: приоритетность иммунизации до начала половой жизни, с которой связано возможное инфицирование ВПЧ. Важность иммунизации мужчин и женщин в равной степени также была подтверждена последующими проведенными исследованиями [33]. В настоящее время ВОЗ рекомендует двукратную вакцинацию для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет и трехкратную для лиц старше 15 лет. Для детей младше 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных также рекомендуется трехкратная вакцинация¹². Консультативный комитет CDC по практике иммунизации США (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) рекомендует двукратную вакцинацию для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет и трехкратную для женщин в возрасте 15–26 лет и мужчин в возрасте 15–21 года [34]. На очередном заседании в июне 2019 г. члены ACIP проголосовали за расширение возраста

возможной вакцинации мужчин до 26 лет. В октябре 2018 г. компания Merck Sharp & Dohme B.V. получила одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на использование девятивалентной вакцины у лиц обоих полов в возрасте от 27 до 45 лет для профилактики рака и заболеваний, ассоциированных с ВПЧ¹³. Одобрение было получено на основании результатов исследования FUTURE III, в котором было продемонстрировано снижение риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), аногенитальных бородавок и стойкой инфекции ВПЧ у женщин в возрасте 24–45 лет, в том числе и у тех, кто ранее уже был инфицирован ВПЧ [35].

В России рекомендована вакцинация лиц обоих полов квадριвалентной вакциной по двухдозовой схеме в возрасте 9–14 лет и по трехдозовой схеме женщин в возрасте 14–45 лет и мужчин в возрасте 14–26 лет. Иммунизация бивалентной вакциной рекомендована только для женщин — двухдозовая схема в возрасте 9–14 лет и трехдозовая в возрасте 15–45 лет¹⁴.

Рекомендации по кратности вакцинации могут изменяться с появлением новых результатов испытаний иммуногенности вакцины. В 2018 г. были опубликованы данные о том, что даже однократная вакцинация может дать длительный иммунный ответ. Это особенно актуально для развивающихся стран при широкой заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком шейки матки и при ограниченном доступе к многократной вакцинации в условиях нехватки финансовых ресурсов. Анализ результатов исследования III фазы в Коста-Рике (Costa Rica Vaccine Trial, CVT) с участием 7466 женщин, начатого в 2004 г., показал долговременную защиту от инфицирования ВПЧ среди пациентов, вакцинированных бивалентной вакциной однократно, а не двух- или трехкратно [36]. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности вакцины, а также анализ иммунологических аспектов. Около 20% исследуемых женщин были вакцинированы не трехкратно, а двух- и однократно, вследствие чего была выявлена аналогичная эффективность однократной вакцинации против ВПЧ-инфекции по сравнению с трехкратным режимом введения.

Еще одна проблема, требующая изучения, — это продолжительность иммунного ответа на вакцину и потенциальные показания к ревакцинации.

¹¹ sBLA Clinical Review Memorandum. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/139433/download>

¹² Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ — май 2017. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2017;(19):241–68. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_hpv_2017_RU.pdf?ua=1

¹³ sBLA Clinical Review Memorandum. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/139433/download>

¹⁴ Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2016. <http://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Vaktsinoprofilaktika-zabolevani-vyzvannyh-VPCH.pdf>

Предварительные долгосрочные исследования продемонстрировали стойкую эффективность вакцины. Результаты, полученные в исследовании CVT, свидетельствовали о 100% серопозитивности в отношении ВПЧ 16 и 18 типов, а также крайне низкой частоте инфицирования ими женщин, вакцинированных в возрасте 7 лет бивалентной вакциной [37]. Результаты исследования FUTURE II показали продолжительную эффективность квадριвалентной вакцины, при этом ни одного случая CIN2+, ассоциированной с вакцинными типами ВПЧ, в течение 10 лет наблюдения выявлено не было [38].

Потребовались дополнительные исследования для выяснения возможности ревакцинации 9vHPV вакциной пациентов, ранее получивших 4vHPV вакцину, для дополнительной защиты от еще пяти типов ВПЧ (типы 31, 33, 45, 52, 58). S.M. Garland с соавт. [39] изучали иммуногенные эффекты у пациенток, которые были трехкратно вакцинированы 4vHPV вакциной и в последующем трехкратно вакцинированы 9vHPV вакциной. Результаты показали, что более чем у 98% вакцинированных были выявлены антитела ко всем 5 дополнительным типам ВПЧ. Более того, было показано, что после введения 9vHPV титры антител пяти типов были ниже у тех пациенток, которые ранее не прививались 4vHPV вакциной, однако клиническое значение этого пока неизвестно. В этом же исследовании было подтверждено, что введение 9vHPV вакцины пациенткам, ранее получившим трехкратно 4vHPV вакцину, являлось таким же безопасным, как и введение 9vHPV пациенткам, ранее не вакцинированным [39]. В настоящее время не существует официальных рекомендаций АСIP относительно ревакцинации, поэтому решение о ее проведении должно приниматься пациентом после обсуждения с лечащим врачом.

Результаты вакцинации

В современной научной литературе появляется все больше данных, подтверждающих эффективность вакцины против ВПЧ в снижении количества случаев как остроконечных кондилом, так и прединвазивных заболеваний. Данные о фактических показателях заболеваемости раком шейки матки находятся в стадии изучения в связи с тем, что первые вакцинированные пациентки только начинают достигать возраста предполагаемого возникновения данного заболевания. В Кокрейновском обзоре 2018 г. была проанализирована эффективность и безопасность би- и квадριвалентных вакцин против ВПЧ в 26 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 70 000 женщин и девочек. По результатам всестороннего метаанализа не было

выявлено увеличения числа нежелательных реакций по сравнению с группой контроля, было отмечено значительное снижение риска развития прединвазивных заболеваний у молодых женщин после вакцинации [40].

T. Palmer с соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования национальной вакцинации против ВПЧ и программы скрининга рака шейки матки в Шотландии, включившего 138692 пациентки, родившихся в период с 1988 по 1996 г. [41]. В исследовании сравнивались показатели прединвазивных заболеваний у вакцинированных и невакцинированных женщин в возрасте 20 лет. Было показано значительное снижение частоты прединвазивных заболеваний в группе вакцинированных женщин с 89% снижением CIN3+, 88% снижением CIN2+ и 79% снижением CIN1+. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в британском научном журнале *Lancet*, оценивали результаты исследований, посвященных изучению воздействия вакцины против ВПЧ на популяцию девочек и женщин, представленные в 65 статьях. Исследования охватывали 60 млн человек и 8 лет наблюдения. Было продемонстрировано положительное влияние результатов реализации программ вакцинации против ВПЧ в странах с высоким уровнем дохода: распространенность ВПЧ 16 и 18 типов снизилась на 83% среди девочек в возрасте 13–19 лет и на 66% среди женщин в возрасте 20–24 лет. Количество случаев аногенитальных бородавок уменьшилось на 67% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 54% — среди женщин в возрасте 20–24 лет, а количество случаев CIN2+ снизилось на 51% среди девочек в возрасте 15–19 лет и на 31% — среди женщин в возрасте 20–24 лет [42].

В США демографические данные также свидетельствуют о снижении числа предраковых ВПЧ-ассоциированных заболеваний. N.M. McClung с соавт. сравнили показатели предраковых диспластических поражений в 2008 и 2016 гг. в рамках проекта мониторинга эффективности вакцинации против ВПЧ (Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project, HPV-IMPACT) Наблюдательного комитета CDC на территории 5 округов США [43]. Общее число случаев заболеваемости CIN2+ снизилось с 216 000 в 2008 г. до 196 000 в 2016 г. Авторы подсчитали, что 76% случаев CIN2+ были ассоциированы с вакциноспецифичными типами ВПЧ. При стратификации по возрасту частота предраковых заболеваний была самой высокой в группе 20–24-летних. С 2008 по 2016 г. показатели заболеваемости CIN2+ на 100 000 женщин значительно снизились среди женщин в возрасте 18–19 лет (с 206 до 12) и 20–24 лет (с 559 до 151), но значительно

возросли в группе женщин в возрасте 40–64 лет. Вакцинация против ВПЧ, таким образом, способствовала снижению частоты предраковых заболеваний у молодых женщин. Также важно отметить, что включение в программу скрининга рака шейки матки ВПЧ-котестирования, вероятно, способствовало увеличению выявления CIN2+ у пожилых женщин. В другом исследовании влияния ВПЧ на развитие аденокарциномы *in situ* (adenocarcinoma *in situ*, AIS) было показано значительное снижение частоты AIS у женщин в возрасте 20–24 лет в период с 2008 по 2015 г. без ее снижения в более старших возрастных группах [44]. Наконец, вакцинация против ВПЧ оказывает выраженный эффект на снижение заболеваемости аногенитальными бородавками. В странах, имеющих национальные программы вакцинации против ВПЧ, наблюдается уменьшение частоты аногенитальных бородавок более чем на 60% [45].

Перспективные направления вакцинопрофилактики

В январе 2019 г. австралийские ученые выступили с заявлением о том, что рак шейки матки будет ликвидирован в Австралии в качестве проблемы общественного здравоохранения менее чем за 20 лет. Данное утверждение основано на прогнозах показателей вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки, согласно которым заболеваемость раком шейки матки снизится до менее чем 4 случаев на 100 000 женщин в период с 2021 по 2035 г., а смертность от рака шейки матки уменьшится до менее чем одного случая на 100 000 женщин к 2034 г. [46]. Такой многообещающий прогноз основан на уже полученных данных, свидетельствующих об успешности общенациональных программ вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки. В то же время необходимы дополнительные ресурсы для достижения аналогичных результатов во всем мире. Вакцины против ВПЧ были официально рекомендованы для широкомасштабного использования в системах здравоохранения государственного сектора и национальных программах иммунизации экономически развитых стран Европы, Северной Америки и в Австралии. Однако в развивающихся странах вакцины против ВПЧ недоступны в рамках национальных программ иммунизации в связи с их высокой стоимостью, обусловленной монопольным ценообразованием производителей вакцин, на фоне ограниченного бюджета здравоохранения. Сохранению исключительных патентных прав производителей вакцин и поддержанию высоких цен на вакцины способствует отсутствие принудительных лицензий, которые могли бы разрешить конкурентное производство более

дешевых биоаналоговых препаратов производителями из развивающихся стран. Финансирование государственного сектора, помощь консорциумов по финансированию вакцин, таких как инициатива Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI), и соответствующий протокол передачи производственных технологий имеют решающее значение для обеспечения вакцинацией против ВПЧ по доступным ценам в развивающихся странах [47–49].

В настоящее время разрабатываются новые профилактические вакцины, например трехвалентная вакцина против ВПЧ 16, 18 и 58 типов, предназначенная для Азиатско-Тихоокеанского региона. Несмотря на то что ВПЧ 58 типа редко встречается в большинстве стран мира, в Южной Корее, Японии и Китае он занимает третье место среди типов ВПЧ, ассоциированных с раком шейки матки [50].

Еще одним перспективным направлением исследований является создание альтернативных профилактических вакцин против ВПЧ. Разработана первая профилактическая вакцина RG1-VLP на основе белка L2 [51]. Было показано, что N-конец капсидного белка L2 способен генерировать нейтрализующие нетипоспецифичные антитела, которые могут блокировать проникновение вируса в клетку, что является преимуществом перед вакцинами на основе белка L1, которые являются типоспецифичными. Вакцина RG1-VLP продемонстрировала устойчивый гуморальный ответ в исследованиях на животных с типами ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, в связи с чем является потенциальным кандидатом для проведения клинических исследований фазы I [52].

Другим актуальным направлением исследований является изучение эффективности различных стратегий кратности вакцинации и долгосрочной эффективности уже зарегистрированных профилактических вакцин [53]. Оценка разных режимов вакцинации для подростков на основании данных, демонстрирующих эффективность двукратной вакцинации против трехкратной как бивалентной, так и квадριвалентной вакцинами для этой возрастной группы, особенно важна, учитывая высокую стоимость и неудобство многократного режима вакцинации [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований и других сопутствующих заболеваний. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого

онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и низкого онкогенного риска — 6 и 11. Недостатками уже существующих вакцин против ВПЧ являются типоспецифичность и отсутствие профилактического действия против других типов вируса высокой онкогенности. Более того, данные вакцины являются профилактическими и не обладают лечебным действием против уже установленной ВПЧ-инфекции. Следует подчеркнуть важность вакцинации против ВПЧ лиц обоих полов (не только женщин) для профилактики распространения ВПЧ. Для отдельных регионов, в зависимости от преобладания тех или иных типов ВПЧ, существует необходимость в разработке вакцин, включающих нестандартный набор типов ВПЧ. Также нужно отметить, что ведется разработка профилактических вакцин на основе белка L2, применение которых решит проблему типоспецифичности вакцин против ВПЧ.

Результаты новых исследований иммуногенности вакцин против ВПЧ обуславливают необходимость изменения рекомендаций по кратности вакцинации. Это особенно актуально для развивающихся стран с ограниченными финансовыми ресурсами и высокой заболеваемостью раком шейки матки.

Таким образом, для достижения элиминации ВПЧ во всем мире необходимо проведение глобальных программ вакцинации, оптимальных по доступности и кратности вакцинации, увеличение охвата вакцинацией по возрасту и полу, а также расширение программ скрининга в области онкологии.

Вклад авторов. *О. С. Аляутдина* — написание и редактирование текста, разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *В. Ю. Прилуцкая* — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, написание и редактирование текста.

Authors' contributions. *Olga S. Alyautdina*—writing and editing the text, elaboration of the study design, approval of the final version of the paper for publication; *Victoriya Yu. Prilutskaya*—collecting, analysing and summarising literature data, writing and editing the text.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):595–600. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181996ffa>
2. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453–63. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
3. Piniadis P, Tsikouras P, Iatrakis G, Zervoudis S, Koukoulis Z, Bothou A, et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):48–54.
4. Tomar A, Kushwah A. Advances in human papilloma virus vaccines: a review. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2014;3(1):37–43. <https://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20140237>
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518–27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021641>
6. Burley M, Roberts S, Parish JL. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Semin Immunopathol.* 2020;42(2):159–171. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00773-0>
7. Pappa KI, Kontostathi G, Lygirou V, Zoidakis J, Anagnostou NP. Novel structural approaches concerning HPV proteins: insight into targeted therapies for cervical cancer (Review). *Oncol Rep.* 2018;39(4):1547–54. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6257>
8. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
9. Bristol ML, Das D, Morgan IM. Why human papillomaviruses activate the DNA damage response (DDR) and how cellular and viral replication persists in the presence of DDR signaling. *Viruses.* 2017;9(10):268. <https://doi.org/10.3390/v9100268>
10. Moody C. Mechanisms by which HPV induces a replication competent environment in differentiating keratinocytes. *Viruses.* 2017;9(9):261. <https://doi.org/10.3390/v9090261>
11. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001;75(3):1565–70. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.3.1565-1570.2001>
12. Culp TD, Budgeon LR, Marinkovich MP, Meneguzzi G, Christensen ND. Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *J Virol.* 2006;80(18):8940–50. <https://doi.org/10.1128/jvi.00724-06>
13. Smith JL, Campos SK, Ozbun MA. Human papillomavirus type 31 uses a caveolin 1- and dynamin 2-mediated entry pathway for infection of human keratinocytes. *J Virol.* 2007;81(18):9922–31. <https://doi.org/10.1128/jvi.00988-07>
14. Doorbar J, Griffin H. Intrabody strategies for the treatment of human papillomavirus-associated disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(5):677–89. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.5.677>
15. McKinney CC, Hussmann KL, McBride A. The role of the DNA damage response throughout the papillomavirus life cycle. *Viruses.* 2015;7(5):2450–69. <https://doi.org/10.3390/v7052450>
16. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1320–3. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603695>
17. Henley SA, Dick FA. The retinoblastoma family of proteins and their regulatory functions in the mammalian cell division cycle. *Cell Div.* 2012;7(1):10. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-7-10>
18. Inoue K, Fry EA. Aberrant expression of p16^{INK4a} in human cancers—a new biomarker? *Cancer Rep Rev.* 2018;2(2). <https://doi.org/10.15761/CRR.1000145>

19. Garima, Pandey S, Pandey LK, Saxena AK, Patel N. The role of p53 gene in cervical carcinogenesis. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):383–8. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0754-1>
20. Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(7):494–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.7.494>
21. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008;113(Suppl 10):3036–46. <https://doi.org/10.1002/cncr.23764>
22. Cimica V, Galarza JM. Adjuvant formulations for virus-like particle (VLP) based vaccines. *Clin Immunol*. 2017;183:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.08.004>
23. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepf F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5(10):705–19. <https://doi.org/10.4161/hv.5.10.9518>
24. Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:18. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0087-6>
25. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf*. 2018;41(4):329–46. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z>
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20):630–2.
27. Kardas-Nelson M. Vaccine uptake and prevalence of HPV related cancers in US men. *BMJ*. 2019;364:l1210. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1210>
28. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):714–24. <https://doi.org/10.7326/M17-1363>
29. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, Surcel HM, Dillner J, Lehtinen M, Faust H. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the Finnish maternity cohort. *J Infect Dis*. 2019;219(4):582–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy545>
30. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191791. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1791>
31. Ульрих ЕА, Урманчеева АФ, Гуркин ЮА, Семиглазова ДВ, Ульрих ДГ, Халимбекова ДИ и др. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцинации. *Онкогинекология*. 2018;(4):61–71. [Ulrikh EA, Urmancheeva AF, Gurkin YuA, Semiglazova DV, Ulrikh DG, Khalimbekova DI, et al. Primary prevention of cervical cancer. Effectiveness, safety, economic feasibility of vaccination. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2018;(4):61–71 (In Russ.)]
32. Faust H, Toft L, Sehr P, Müller M, Bonde J, Forslund O, et al. Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016;34(13):1559–65. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.019>
33. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2109–11. <https://doi.org/10.4161/hv.29137>
34. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1–30.
35. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28–37. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.185>
36. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4774–82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.078>
37. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx158>
38. Kjaer SK, Nygård 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cix797>
39. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33(48):6855–64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.059>
40. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1085–91. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282>
41. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>
42. Drolet M, Bénard É, Pérez 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(10197):497–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
43. McClung NM, Gargano JW, Park IU, Whitney E, Abdullah N, Ehlers S, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women—United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(15):337–43. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6815a1>
44. Cleveland AA, Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma *in situ*: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008–2015. *Int J Cancer*. 2020;146(3):810–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.32340>
45. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565–80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4)
46. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19–27. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30183-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30183-X)
47. Maybarduk P, Rimmington S. Compulsory licenses: a tool to improve global access to the HPV vaccine? *Am J Law Med*. 2009;35(2–3):323–50. <https://doi.org/10.1177/009885880903500205>
48. Andrus JK, Sherris J, Fitzsimmons JW, Kane MA, Aguado MT. Introduction of human papillomavirus vaccines into developing countries—international strategies for funding and procurement. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 10):K87–K92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.003>
49. Padmanabhan S, Amin T, Sampat B, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol*. 2010;28:671–8. <https://doi.org/10.1038/nbt0710-671>
50. Yin F, Wang Y, Chen N, Jiang D, Qiu Y, Wang Y, et al. A novel trivalent HPV 16/18/58 vaccine with anti-HPV 16 and 18 neu-

- tralizing antibody responses comparable to those induced by the Gardasil quadrivalent vaccine in rhesus macaque model. *Papillomavirus Res.* 2017;3:85–90. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.02.005>
51. Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines. *Virus Res.* 2017;231:166–175. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.020>
52. Schellenbacher C, Huber B, Skoll M, Shafti-Keramat S, Kirnbauer R. Incorporation of RG1 epitope into HPV16L1-VLP does not compromise L1-specific immunity. *Vaccine.* 2019;37(27):3529–34. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.011>
53. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793–802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>
54. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374–86. <https://doi.org/10.4161/hv.7.12.18322>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аляутдина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga S. Alyautdina*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Прилуцкая Виктория Юрьевна. *Viktoriya Yu. Prilutskaya*. **Scopus Author ID:** 57203243192

Статья поступила 10.03.2020

После доработки 01.09.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 10 March 2020

Revised 1 September 2020

Accepted for publication 10 September 2020