

РЕГИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ВАКЦИНАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ХМАО-ЮГРЕ

Л.Д. Белоцерковцева^{1,2}, Ю.И. Майер¹, С.В. Лескова³

¹ ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия

² БУ Сургутский клинический перинатальный центр ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия

³ БУ ХМАО-Югры Сургутская городская поликлиника № 1, г. Сургут, Россия

Резюме. В отличие от других злокачественных новообразований, только для РШМ доказана вирусная этиология всех случаев заболевания. Это обстоятельство создает уникальные возможности для профилактики этой локализации рака путем вакцинации против ВПЧ. Внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ-инфекции в повседневную клиническую практику снизит популяционный онкологический риск и уменьшит вероятность раннего возникновения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. В 2014 г. в Югре активно начала работу программа школьной вакцинации девочек-подростков 12 лет.

Ключевые слова: вакцинация подростков, квадριвалентная вакцина против ВПЧ, рак шейки матки.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем. На протяжении жизни, до 80% людей встречаются с ВПЧ. Существует более 100 видов ВПЧ, но лишь часть из них, инфицируя аногенитальную область человека, ответственны за развитие рака шейки матки, анального рака, предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, а также развитие аногенитальных кондилом [29, 32, 34, 43]. В 2008 г. за доказательство прямой связи рака шейки матки с вирусом ВПЧ немецкому исследователю Гарольду Цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия по медицине.

Доказано, что ВПЧ 16 и 18 типов ответственны за предраковые поражения и развитие 70% рака шейки матки (РШМ), и более 80% анального рака и предраковых поражений анального канала, вульвы и влагалища. Вирусы 6 и 11 типов ответственны за развитие около 10% злокачественных новообразований вульвы и влагалища и более 90% аногенитальных кондилом [25, 29, 43].

Биологическая восприимчивость к ВПЧ и структурная незрелость шейки матки в под-

ростковом периоде, высокая частота эктопии цилиндрического эпителия, активация процессов плоскоклеточной метаплазии создают оптимальные условия для внедрения и репликации вируса папилломы человека, что делает подростковую популяцию чрезвычайно уязвимой в отношении развития цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN) [1, 6].

Основное значение в раннем инфицировании ВПЧ и повышенном риске CIN имеет промискуитет и неустоявшиеся партнерские отношения на фоне высокой инфицированности подростков ИППП. Исследования, проведенные с 2005 по 2013 гг. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института СурГУ показали, что средний возраст начала половой жизни у современных подростков составляет — 15,8 лет. Средний возраст сексуального дебюта по возрастам: 13 лет — 17%, 14 лет — 19%, 15 лет — 20%, 16 лет — 21%, 17 лет — 23%, таким образом, к 14 годам сексуальные отношения имеют 11,3% девушек, к 15 годам — 28,3%, к 16 годам — 35,8%, к 17 — 44,5%. На одну девушку в среднем приходится по 2,4 половых партнера.

Авторы:

Белоцерковцева Л.Д., д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, главный врач БУ Сургутский клинический перинатальный центр ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия;

Майер Ю.И., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, главный внештатный детский гинеколог Департамента здравоохранения ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия;

Лескова С.В., к.м.н., зав. женской консультацией БУ ХМАО-Югры Сургутская городская поликлиника № 1, г. Сургут, Россия.

Адрес для переписки:

Майер Юлия Игоревна
628400, Россия, ХМАО-Югра, г. Сургут, ул. Губкина, 1.
Тел.: 8 922 776-72-12 (моб.).
E-mail: calm332@mail.ru

поступила в редакцию 30.04.2014
отправлена на доработку 05.05.2014
принята к печати 11.05.2014
© Белоцерковцева Л.Д.,
Майер Ю.И., Лескова С.В., 2014

С целью контрацепции 75% подростков используют барьерные методы, однако нерегулярно. Только 44% в возрасте 15–17 лет использовали какие-либо методы и средства контрацепции при первом половом контакте. У сексуально активных девочек воспаление гениталий выявляется в 45,2% случаев, тогда как у их сверстниц, не живущих половой жизнью — в 15,1% случаев. Патология шейки матки в возрасте до 18 лет зарегистрирована уже у 33,4% девушек. По результатам обследования сексуально-активных подростков, ИППП выявлено у 77,8%, микстинфекции — у 51,4%, *Mycoplasma genitalium* — у 18,4%, *Chlamydia trachomatis* — у 6,2%, ВПЧ — у 52,7%, из которых 34,7% были инфицированы онкогенными типами вируса.

Возникновение рака шейки матки у молодых женщин является серьезной социальной проблемой, обуславливающей ухудшение качества здоровья, инвалидизацию и снижение фертильной функции. ВПЧ-ассоциированные заболевания оказывают значительное бремя на здравоохранение Югры. Инфицированность ВПЧ девушек в возрасте 14–18 лет составляет 40%, а среди девушек в возрасте 17–18 лет достигает 60%. Показатель заболеваемости РШМ в ХМАО выше, чем в среднем по РФ; в 2012 г. составил 21,0 на 100 тыс. населения. Ежегодно в Югре регистрируется около 150–165 впервые выявленных случаев РШМ (при этом каждая третья пациентка имеет 3–4 стадию заболевания), 22 случая рака вульвы и влагалища, 30 случаев анального рака.

Смертность от РШМ в ХМАО в 2012 г. составила 6,0 на 100 тыс. населения. В среднем ежегодно от РШМ в ХМАО умирает более 40 женщин. Рак шейки матки занимает II место в структуре новообразований женщин и I место в возрастной категории до 30 лет. Предраковых поражений шейки матки выявляется более 2 тыс., а дисплазий — более 6 тыс. Заболеваемость раком вульвы в 2012 г. составила — 2,2 на 100 тыс. женского населения. До 15% молодых женщин ХМАО имеют аногенитальные кондиломы. Экономический ущерб от заболеваний, связанных с ВПЧ, в ХМАО велик: прямые и не прямые затраты, связанные с РШМ превышают 28 млн рублей, с предраковыми поражениями — более 120 млн рублей, с дисплазиями шейки матки — 154 млн рублей.

Стандартной скрининговой процедурой в ХМАО-Югре, как и во всем мире, является Пап-тест, эффективность которого не превышает 30–40%. В отличие от других злокачественных новообразований, только для РШМ доказана вирусная этиология всех случаев заболевания. Это обстоятельство создает уникальные возможности для профилактики этой локализации рака путем вакцинации против ВПЧ. В условиях недостаточного ко-

личества программ скрининга РШМ вакцинация против ВПЧ имеет принципиальное значение. Внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ-инфекции в повседневную клиническую практику снизит популяционный онкологический риск и уменьшит вероятность раннего возникновения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

На сегодняшний день единственным доказанным способом эффективной профилактики вышеперечисленных заболеваний является вакцинация против ВПЧ [2, 7, 29, 42].

В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила официальный документ по позиции ВОЗ в отношении вакцинации против ВПЧ, где рекомендовала включить плановую вакцинацию против ВПЧ в Национальные программы иммунизации [43]. Вакцинация против ВПЧ была признана одной из 3 приоритетных программ, наряду с вакцинацией против пневмококковой и ротавирусной инфекциями в глобальном плане действий в Докладе секретариата ВОЗ по Концепции и стратегии глобальной иммунизации [5]. Мировое медицинское сообщество признало создание вакцины против ВПЧ одним из самых значимых достижений медицины первого десятилетия XXI века.

Квадριвалентная рекомбинатная вакцина против ВПЧ зарегистрирована в 132 странах мира и входит в национальные календари прививок 62 стран, в том числе в 6 странах включена вакцинация мальчиков (США, Канада, Мексика, Австралия, Новая Зеландия, 27 стран Европы, страны Африки и Азиатско-Тихоокеанского региона). Опыт использования на сегодняшний день составляет более ста миллионов доз во всем мире [11, 12, 15, 17, 21, 30, 33, 37, 38, 42].

Для плановой иммунизации подростков в ХМАО квадριвалентная вакцина была выбрана из-за более широкого спектра показаний, так как в ее состав входит большее количество типов ВПЧ [18].

Средний возраст развития РШМ и других ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований составляет 45 лет, но следует понимать, что раку шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала предшествуют предраковые поражения, а именно: цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома *in situ* (AIS), вульварная и вагинальная внутриэпителиальная неоплазия (VIN, VaIN), анальная внутриэпителиальная неоплазия (AIN), которые встречаются в более молодом возрасте. Время, необходимое до развития рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального рака из CIN, VIN, VaIN, AIN может занять 9–15 лет [29, 34, 43]. Международные эксперты, в том числе эксперты ВОЗ, сходятся во мнении,

что этические и временные рамки обуславливают необходимость использования в качестве конечной точки эффективности вакцинации против ВПЧ не рак, а предраковые поражения. Способность препарата эффективно снижать предраковые поражения аногенитальной области у мужчин и женщин предполагает отсутствие злокачественных новообразований аногенитальной области в дальнейшем. Таким образом, основным маркером для оценки краткосрочной и среднесрочной эффективности вакцинации против ВПЧ признано снижение случаев предраковых поражений аногенитальной области и развития генитальных кондилом у женщин и мужчин.

Квадривалентная вакцина доказала свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях с участием более 25 000 женщин и мужчин. Ниже приведены важнейшие результаты эффективности квадривалентной рекомбинантной вакцины по данным клинических исследований [18, 23, 40]:

- снижение случаев цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени и аденокарциномы *in situ* связанных с ВПЧ 6,11,16 и 18 типов на 96%;
- снижение случаев вульварной и вагинальной внутриэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени на 100%;
- снижение случаев анальной внутриэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени на 75%;
- снижение случаев аногенитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов на 99%.

Убедительные результаты по снижению случаев развития CIN 1/2/3, AIN 2/3, VIN и VaIN 2/3, а также аногенитальных кондилом в реальной популяции демонстрируют отчеты стран, включивших вакцинацию против ВПЧ в Национальные календари прививок (Австралия, Новая Зеландия, США и т.д.) [10, 12, 13, 14, 17, 21, 28, 31, 33, 36, 37, 38, 42].

Не менее важным вопросом, до принятия решения по использованию квадривалентной вакцины в ХМАО, стало изучение ее безопасности. Имеющиеся данные по безопасности и переносимости квадривалентной вакцины, основанные на результатах пред- и пострегистрационных исследований и базах мировых надзорных органов и систем по оценке безопасности лекарственных средств и вакцин против ВПЧ (FDA, CDC, ECDC, VAERS, WHO, EMA, ATGA и т.д.) в реальной популяции, позволяют рекомендовать квадривалентную вакцину для массовой иммунизации населения против ВПЧ-ассоциированных заболеваний [2, 11, 18, 19, 20, 26, 28, 35, 39, 40, 41].

Во всем мире на государственном уровне наблюдается четкая тенденция в сторону профилактики и предотвращения заболеваний,

а не лечения последствий. Именно на это направлены национальные и региональные программы иммунизации, скрининговые и оздоровительные программы.

В Российской Федерации рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований женщин до 45 лет и 1-е по количеству потерянных лет жизни (продолжительность жизни заболевших женщин снижается в среднем на 26 лет). В 2012 г. в РФ зарегистрировано 15 051 случаев РШМ, 9546 из которых выявлены впервые. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ. Заболеваемость РШМ постоянно растет и за 10 лет (с 2002 по 2012 гг.) увеличилась на 30% [4]. В 2011 г. было зарегистрировано 1772 впервые выявленных случая рака вульвы и 418 случаев рака влагалища [9]. Заболеваемость и смертность от анального рака в РФ не регистрируется, однако в мире ежегодно отмечается более 100 тыс. случаев анального рака, причем $\frac{2}{3}$ заболеваемости приходится на женщин [29]. Уровень официальной регистрации аногенитальных бородавок в России существенно отличается от истинной распространенности ВПЧ-ассоциированных генитальных кондилом [3].

Проблема профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний связана не только с риском развития рака шейки матки, вульвы и влагалища, но и с целым рядом проблем, таких как высокая частота генитальных кондилом, восходящее инфицирование во время беременности, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода, риск развития ларингеального папилломатоза гортани новорожденного (повышающего риск младенческой смертности и требующее повторных оперативных вмешательств), увеличение процента кесаревых сечений и количества оперативных вмешательств на шейке матки по поводу тяжелых дисплазий у молодых женщин с последующими осложнениями беременности (самопроизвольные аборты, преждевременные роды).

В 2014 г. в Югре активно начала работу Программа школьной вакцинации девочек-подростков против ВПЧ-инфекции 12 лет. В преддверии старта указанной программы кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии МИ СурГУ были проведены следующие мероприятия:

1. Разработка обоснования внедрения программы вакцинации против ВПЧ-инфекции и выступления с докладами для Губернатора ХМАО-Югры, Окружной Думы и Департамента здравоохранения ХМАО.

2. Информационное обеспечение медицинского сообщества — врачей акушеров-гинекологов и педиатров:

- проведено Заседание Совета экспертов с участием Руководителя отдела про-

филактики инфекционных заболеваний ФГБУ НИИДИ ФМБА России, профессора С.М. Харит, Президента Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, д.м.н., профессора М.А. Гомберга, Главного специалиста по инфекционным болезням у детей МЗ РФ, академика РАМН, профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина, пресс-конференция со СМИ. Данное мероприятие активно освещалось в прессе, на телевидении и информационных порталах в сети Интернет;

— окружная научно-практическая конференция, в рамках которой обсуждались современные методы диагностики и возможности профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По итогам выступлений состоялся Круглый стол с участием СМИ, посвященный старту региональной школьной программы ВПЧ-вакцинации в ХМАО «Программа ВПЧ-вакцинации в ХМАО-Югре: план и особенности реализации в 2014 г., мнения экспертов». Информация для населения была представлена в прессе, телерадиовещании, в сети Интернет.

3. В процессе внедрения программы вакцинации мы столкнулись с рядом трудностей и возражений, которые касались в основном недостаточной информированности врачей-педиатров и родителей, большим количеством мифов и негативных отзывов в сети Интернет и в СМИ. Для преодоления этих моментов разработаны лекции-презентации для медицинских работников и родителей, создан фильм о вакцинации, разработаны и изданы буклеты, плакаты и листовки для населения.

В г. Сургуте с начала 2014 г. проводились встречи с родителями, педагогами и медицинскими работниками в школах города и детских поликлиниках, которые были организованы при содействии Департамента образования. На родительские собрания приглашались родители не только тех девочек, которые подлежали вакцинации в этом году (этим детям были

розданы персональные приглашения для родителей), но и все желающие.

4. Разработан текст добровольного информированного согласия для родителей, который включает всю необходимую информацию о риске ВПЧ-ассоциированных заболеваний, программе вакцинации и эффективности иммунизации с информацией о противопоказаниях и возможных поствакцинальных реакциях. Внедрение данного варианта добровольного информированного согласия позволило повысить комплаентность медицинских работников и родителей к вакцинации и снизить частоту отказов.

В ХМАО в 2014 г. подлежала вакцинации 3471 девочка 12 лет. По итогам первого квартала 2014 г. всего вакцинировано 2527 человек, что составило 72,8% от плана. Число отказов в этой группе 12-летних составило 1280 человек (36,9%), в связи с чем привито 712 девочек других возрастов до 18 лет, что составило 28,2% от общего числа вакцинированных.

Мы понимаем, что на сегодняшний день требуется продолжить работу по обеспечению населения Округа надежной и объективной информацией о вакцинации. Имеется необходимость в проведении дальнейших мероприятий с привлечением службы педиатрической помощи в рамках программы иммунизации, мы готовы к проведению выездных встреч с родителями, представителями школ и детских поликлиник и продолжаем активно работать в этом направлении.

Кроме этого, планируется создание Единого регистра вакцинированных девочек с последующим мониторингом каждого подростка по протоколу: наличие побочных эффектов и поствакцинальных реакций (если таковые имели место), случаи возникновения ВПЧ-ассоциированных заболеваний в поствакцинальном периоде.

Планируется продолжение программы вакцинации в ХМАО-Югре и на последующие годы с включением в программу вакцинацию мальчиков 12–14 лет.

Список литературы

1. Бычкова О.С., Коколина В.Ф. Современные представления о папилломавирусной инфекции у детей и подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2010. — № 1. — С. 43–51.
2. Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ткаченко Н.Е., Гайворонская А.Г. Вакцинация против папилломавирусной инфекции: безопасное решение глобальной проблемы // Педиатрич. фармакология. — 2011. — Т. 8, № 4. — С. 82–86.
3. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Чернова Н.И., Исаева С.Г. Генитальные бородавки: эффективные методы лечения // Медицинский вестник. — 2010. — № 5–6. — С. 10–12.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена», 2013. — 230 с.
5. Концепция и стратегия глобальной иммунизации. Доклад секретариата. ВОЗ. 25 ноября 2010 года. http://apps.who.int/ebwha/pdf_files/EB128/B128_9-ru.pdf.
6. Кумыкова З.Х., Уварова Е.В. Распространенность и естественное течение ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2009. — № 5 — С. 35–46.

7. Минкина Г.Н. Квадривалентная вакцина Гардасил в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом // Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины: материалы науч.-практ. конф. — М.: 2007. — С. 12–17.
8. Рудакова А.В. В ожидании расширения календаря прививок // 17 Съезд педиатров России, 13–17 февраля 2013.
9. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011. Заболеваемость и смертность. — М., 2013.

Ссылки 10–43 см. в References (с. 160–161). See References for numbers 10–43 at pp. 160–161.

Infekciã i immunitet (Infection and Immunity)
2014, vol. 4, no. 2, pp. 155–161

SHORT COMMUNICATIONS

REGIONAL VACCINATION PROGRAM FOR THE PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED DISEASES IN THE KHMAO-YUGRA

Belotsercovtseva L.D.^{a,b}, Mayer Yu.I.^a, Leskova S.V.^c

^a*Surgut State University, Surgut, Russian Federation*

^b*Surgut Clinical Perinatal Center, Surgut, Russian Federation*

^c*Clinical Municipal Polyclinic No. 1, Surgut, Russian Federation*

Abstract. Unlike other malignancies, only for cervical cancer a viral etiology in all cases has been proved. This evidencing a unique opportunity to prevent this type of cancer by vaccination against HPV. Implementation of preventive vaccination against HPV infection in routine clinical practice will reduce cancer risk in population and decrease the probability of early cervical cancer and other HPV-associated diseases. In 2014 Ugra actively started school vaccination program for teenage of 12 years-girls.

Key words: vaccination of adolescents, quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine, cervical cancer.

Belotsercovtseva L.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Surgut State University, Head of Surgut Clinical Perinatal Center, Surgut, Russian Federation;

Mayer Yu.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Surgut State University, Chief Specialist in Pediatric Gynecology of Department of Health KHMAO-Yugra, Surgut, Russian Federation; 628400, Russian Federation, KHMAO-Ugra, Surgut, Gubkina str., 1.

Phone: +7 922 776-72-12 (mobile).

E-mail: calm332@mail.ru

Leskova S.V., PhD (Medicine), Head of Female Consultation, Clinical Municipal Polyclinic No. 1, Surgut, Russian Federation.

References

1. Bychkova O.S., Kokolina V.F. Sovremennye predstavleniya o papillomavirusnoj infekcii u detej i podrostkov [Modern conceptions of human papillomavirus infection in children and adolescents]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov — Reproductive Health of Children and Adolescents*, 2010, no. 1, pp. 43–51.
2. Galickaja M.G., Namazova-Baranova L.S., Tkachenko N.E., Gajvoronskaja A.G. Vакциnacija protiv papillomavirusnoj infekcii: bezopasnoe reshenie global'noj problemy [Vaccination against human papillomavirus infection: a safe solution to the global problem]. *Pediatricheskaja farmakologija— Pediatric Pharmacology*, 2011, vol. 8, no. 4, pp. 82–86.
3. Gomberg M.A., Solov'ev A.M., Chernova N.I., Isaeva S.G. Genital'nye borodavki: jeffektivnye metody lechenija [Genital warts: Effective Treatments]. *Medicinskij vestnik — Medical Bulletin*, 2010, no. 5–6, pp. 10–12.
4. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova V.G. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 g. [Status of cancer care in Russia in 2012]. *Moscow: MNI OI named after Gercen*, 2013. 230 p.
5. Konceptcija i strategija global'noj immunizacii. Doklad sekretariata. VOZ. 25 nojabrja 2010 goda [Vision and strategy for global immunization. Report by the Secretariat. WHO. November 25, 2010]. Available at http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB128/B128_9-ru.pdf.
6. Kумыkova Z.H., Uvarova E.V. Rasprostranennost' i estestvennoe techenie VPCh-infekcii i VPCh-assocииrovannyh porazhenij shejki matki u devocek-podrostkov [Prevalence and natural course of HPV infection and HPV-associated cervical lesions in adolescent girls]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov — Reproductive Health of Children and Adolescents*, 2009, no. 5, pp. 35–46.
7. Minkina G.N. Квадривалентная вакцина Гардасил в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом [Quadrivalent vaccine Gardasil in prevention of cervical cancer and genital warts]. *Zdorov'e budushhих pokolenij: novye tehnologii i novye vozmozhnosti mediciny: materialy nauch.-prakt. konf. [Health of future generations, new technologies and new opportunities medicine: proceedings of scientific-practical conference]. Moscow, 2007, pp. 12–17.*
8. Rudakova A.V. V ozhidanii rasshirenija kalendarja privivok [In anticipation of the immunization schedule expanding] 17 S'ezd pediatrov Rossii, 13–17 fevralja 2013 [17 Congress of pediatricians of Russia, 13–17 February 2013].

9. Chissov V.I. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011. Zabolevaemost' i smertnost' [Malignancies in Russia in 2011. Morbidity and mortality]. Moscow, 2013.
10. Ali H., Guy R., Wand H., Read T., Regan D., Grulich A., Fairley Ch., Donovan B. Decline in in-patient treatments of genital warts among young australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect. Dis.*, 2013, no. 13, pp. 140.
11. Australia Therapeutic Goods Administration/Australia Government. Available at: <http://agencysearch.australia.gov.au/s/search.html?query=gardasil&collection=agencies&profile=tga>.
12. Baandrup L., Blomberg M., Dehlendorff C., Sand C., Andersen K.K., Kjaer S.K. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex. Transm. Dis.*, 2013, vol. 40, pp. 130–135.
13. Bresse X., Cassel T., Adam M. Universal vaccination against 6/11/16/18 HPV-related diseases in Sweden: towards HPV disease control. *EUROGIN 2013, European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2013, International Multidisciplinary Congress, Florence, Italy. Abstract P 3–3*.
14. Bresse X., Goergen C., Prager B., Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: Impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2014, Early Online, January, 22, 2014.
15. Brotherton J., Fridman M., May C., Chappell G., Saville M., Gertig D. Early effect of the HPV vaccination program on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, 2011, no. 377:2085, p. 92.
16. Burchell A., Winer R., de Sanjos S., Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 24S3, 2006, S3/S2–S3/61.
17. Canada Communicable Diseases Report: Update On Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. *An Advisory Committee Statement (ACS) (NACI)*, January 2012, vol. 38. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1>.
18. Clinical review of biologics license application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 virus like particle vaccine. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111287.pdf>.
19. Concept paper for a guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines. European Medicines Agency, 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline.
20. Dana A., Buchanan K.M., Goss M.A., Seminack M.M., Shields K.E., Korn S. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol.*, 2009, vol. 114 (6), pp. 1170–1178.
21. Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A., Regan D., Ali H., Wand H., Fairley Ch. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect. Dis.*, 2011, no. 11, pp. 39–44.
22. Dunne E.F., Friedman A., Datta S.D., Markowitz L.E., Workowski K.A. Updates on Human Papillomavirus and Genital Warts and Counseling Messages From the 2010. *Sex. Transm. Dis. Treat., Guidelines, Clin. Infect. Dis.*, 2011, vol. 53 (suppl. 3), pp. 143–152.
23. FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*, 2010, pp. 340–349.
24. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez J., Harper D.M., Leodolter S., Tang G., Ferris D.J., Steben M., Bryan J., Taddeo F.J., Raikar R., Esser M.T., Sings H.L., Nelson M., Boslego J., Sattler C., Barr E., Koutsky L.A. Quadrivalent vaccine against Human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. Med.*, no. 356, pp. 1154–1156.
25. GLOBOCAN. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary. Accessed on 09/09/2012. Available at: www.who.int/hpvcentre.
26. Goss M.A., Lievano F., Seminack M., Buchanan K., Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 5 year pregnancy registry data. *Human Papillomavirus, Cervical Other Human Diseases, EUROGIN 2012, Abstr. SS 8–3. July 8–11, 2012*, p. 123.
27. Grulich A.E. Quadrivalent HPV vaccination and genital warts in Australia, 2004–2010. *O-04.01. Abstractbook IPV 2011*.
28. Harris T., Williams D.M., Fediurek J., Scott T., Deeks S.L. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 9, pp. 1061.
29. Human Papillomavirus and Related Diseases Report/World/ Version posted on www.hpvcenter.net in March 17, 2014.
30. Introduction of HPV vaccines in European Union countries—un update. 2012. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.
31. Kothari S., Nwankwo C., Pillsbury M. The health and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in Columbia: A Transmis. Dyn. Model-Based Evaluation. *Value Health, A713 Abstr. PIN11 2013, Nov 2–6 2013*, vol. 16, no. 7.
32. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006, pp. 489–498.
33. Markowitz L.E., Hariri S., Lin C., Dunne E.F., Steinau M., McQuillan G., Unger E.R. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States. National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J. Infect. Dis. Advance Access published, June 19, 2013*.
34. Munoz N., Castellsague X., de Gonzalez A.B., Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine 24S3, 2006, S3/1–S3/10*.
35. Klein N.P., Hansen J., Chao C., Velicer C., Emery M., Slezak J., Lewis N., Deosaransingh K., Sy L., Ackerson B., Cheetham T.C., Liaw K-L., Takhar H., Jacobsen S.J. Safety of quadrivalent Human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *American medical association*, 2012. Available at: www.archpediatrics.com.
36. Prymula R., Anca I., André F., Bakir M. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for the introduction of HPV vaccines. *Eur. J. Pediatr.*, 2009, vol. 168, no. 9, pp. 1031–1035.
37. Read T.R., Hocking J.S., Chen M.Y., Donovan B., Bradshaw C.S., Fairley C.K. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination program. *Sex. Transm. Infect.*, 2011.
38. Recommendations on the use of quadrivalent Human papillomavirus vaccine in males. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a3.htm>.

39. Slade B.A., Leidel L., Vellozzi C., Woo E.J., Hua W., Sutherland A., Izurieta H.S., Ball R., Miller N., Braun M.M., Markowitz L.E., Iskander J. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009, no. 7, pp. 750–757.
40. Stan L., Block M. Clinical Trial and Post-Licensure Safety Profile of a Prophylactic Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16 and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, vol. 29, no 2.
41. Garland S.M., Ault K.A., Gall S.A., Paavonen J., Sings H.L., Ciperro K.L., Saah A., Marino D., Ryan D., Radley D., Zhou H., Haupt R.M., Garner E.I. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine. A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obst. Gynecol.*, 2009, vol. 6, pp. 1179–1188.
42. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M., Skinner S.R., Cummins E., Liu B., Bateson D., McNamee K., Garefalakis M. and Garland S.M. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 206 (11), pp. 1645–1651.
43. The WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus, 2009. Available at: http://www.who.int/immunization/documents/HPV_position_paper_summary.pdf?ua=1.

Received 30.04.2014

Revision received 05.05.2014

Accepted 11.05.2014