



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

УДК 618.1

Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор)

Е.В. Енькова¹ , Е.В. Киселева¹ , О.В. Хоперская¹ , С.В. Шамарин¹ ,
Е.С. Духанина¹ , Е.Я. Сенцова² 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», пр-т Революции, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В. Хоперская (smv250587@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Инфицированность сексуально активного населения вирусом папилломы человека – одна из серьезных проблем здравоохранения во всем мире, в связи с риском возникновения злокачественных новообразований шейки матки, влагалища, вульвы, прямой кишки, пениса, полости рта, глотки, гортани. Именно поэтому приоритетной задачей становится профилактика инфицирования вирусом папилломы человека – вакцинация. Относительно малая продолжительность применения вакцин и их отсутствие в Национальной программе вакцинации являются поводом для продолжающихся дискуссий о безопасности иммунизации, что, наряду с высокой стоимостью вакцин, ограничивает их широкое использование. **Цель исследования:** Проанализировать результаты вакцинации, опираясь на данные исследований последних лет, что позволит развеять ложные опасения и увеличит приверженность специалистов и населения нашей страны к первичной профилактике рака шейки матки. **Материалы и методы:** Нами был проведен анализ литературных данных о результатах вакцинации против вируса папилломы, опубликованных за последнее десятилетие. Были использованы следующие источники: PubMed, E-library, Scopus. **Результаты:** Анализ литературных источников на высоком доказательном уровне продемонстрировал эффективность и безопасность вакцинации от вируса папилломы: она включена в национальные программы иммунизации в 107 странах мира, по данным Всемирной организации здравоохранения на 2020 год. Показатели инфицированности вирусом папилломы человека, заболеваемости аногенитальными кондиломами, цервикальными неоплазиями, раком шейки матки, а также онкопатологией иной локализации, индуцированной вирусом папилломы, и смертности от обозначенных онкозаболеваний значительно ниже в странах, где вакцинация против вируса папилломы человека стартовала не менее 5 лет назад на государственном уровне. При этом в Российской Феде-

рации, к большому сожалению, подобная Национальная программа отсутствует, вакцинация выполняется ограниченно и исключительно в рамках региональных проектов. **Заключение:** Собранные нами данные подтверждают эффективность вакцинации против вируса папилломы человека и диктуют необходимость включения ее в действующий, а не «идеальный» Национальный календарь профилактических прививок. Организованная в Российской Федерации система школьной вакцинации наиболее благоприятна для первичной профилактики папилломавирусной инфекции, что было показано на примере других стран (Австралия). По прогнозам, использование вакцины в нашей стране на государственном уровне продемонстрирует клиническую и экономическую целесообразность в ближайшие годы от начала применения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; вакцинация; вакцина; рак шейки матки

Для цитирования: Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Хоперская ОВ, и др. Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):181-194. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review)

Elena V. Enkova¹ , Elena V. Kiseleva¹ , Olga V. Khoperskaya¹ ,
Stanislav V. Shamarin¹ , Ekaterina S. Dukhanina¹ , Elena Y. Sentsova² 

¹ Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1,
10 Revolutsii Ave., Voronezh, 394036, Russia

Corresponding author: Olga V. Khoperskaya (smv250587@mail.ru)

Abstract

Background: Infection of the sexually active population with the human papillomavirus is one of the major health problems worldwide, due to the risk of malignant neoplasms of the cervix, vagina, vulva, rectum, penis, oral cavity, pharynx, larynx. That is why preventing human papillomavirus infection by vaccination becomes a priority. The relatively short duration of use and lack of vaccines in the National Vaccination Program is a cause for ongoing debate about immunization safety, which, along with the high cost of vaccines, limits their widespread use. **The aim of the study:** To analyze the results of vaccination, based on research data from recent years, which will dispel false fears and increase the commitment of specialists and the population of our country to primary prevention of cervical cancer. **Materials and methods:** We analyzed the literature data of the results of vaccination against papillomavirus published over the past decade. The following sources were used: PubMed, E-library and Scopus. **Results:** A high-level evidence-based analysis of the

literature has demonstrated the efficacy and safety of papillomavirus vaccination: it is included in national immunization programs in 107 countries, according to the World Health Organization for 2020. The rates of human papillomavirus infection, anogenital condylomas, cervical neoplasia, cervical cancer, and other localized cancers induced by the papillomavirus, and mortality from these cancers are significantly lower in countries where the vaccination against human papillomavirus was launched at least 5 years ago at the national level. Unfortunately, in the Russian Federation, there is no such national program, vaccination is limited and carried out exclusively as part of regional projects. **Conclusion:** The data we have collected confirm the effectiveness of vaccination against human papillomavirus and dictate the need to include it in the current, rather than "ideal", National Preventive Immunization Calendar. The system of school vaccination which is organized in the Russian Federation is most favorable for the primary prevention from papillomavirus infection, what was shown by the example of other countries (Australia). According to forecasts, the use of the vaccine in our country at the state level will demonstrate clinical and economic feasibility in the coming years from the beginning of use.

Keywords: human papillomavirus; vaccination; vaccine; cervical cancer

For citation: Enkova EV, Kiseleva EV, Khoperskaya OV, et al. Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review). Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):181-194. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

Введение. Одним из самых распространенных вирусов, встречающихся у сексуально активного населения, является вирус папилломы человека (ВПЧ). Статистика показывает, что около 80% женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни. Основной пик заболеваемости приходится на начало половой жизни (в 16-20 лет). В течение 24 месяцев от дебюта сексуальной активности около 40% населения подвержены инфицированию. Отказ от барьерных методов контрацепции (хотя и презерватив не дает 100% защиты), курение, заболевания другими инфекциями, передающимися половым путем, делает ВПЧ столь распространенным.

Непосредственное влияние на распространенность вируса оказывают социально – экономические, поведенческие и медико-гигиенические особенности. Отмечается неравномерное распределение по странам – от самой низкой зарегистрированной частоты встречаемости ВПЧ в Испании (5% населения) до средней распространенности в странах Центральной и Южной Америки (около 17-20%). Наибольшая частота заболеваемости па-

пилломавирусной инфекцией наблюдается в Аргентине, Чехии, Гондурасе, Эстонии, Южной Корее и Италии, где инфицированность женщин ВПЧ достигает 40% и более [1].

В Российской Федерации инфицированность ВПЧ в зависимости от региона выявлена у 15-35% женщин, причем этот показатель выше у пациенток, обследованных на инфекции, передающиеся половым путем, – 44,9%. Рядом эпидемиологических наблюдений отмечено, что максимальная распространенность ВПЧ высокого и среднего онкогенного риска приходится на крупные региональные и федеральные центры.

Также широкая распространенность папилломавирусной инфекции среди населения подтверждается высокой частотой заболеваемости аногенитальными бородавками. Согласно данным ВОЗ, количество заболевших варьирует от 160 до 289 человек на 100 000 населения. После начала половой жизни при инфицировании папилломавирусом аногенитальные бородавки развиваются через 2-3 месяца в 90-95% случаев.

Вирус папилломы человека: классификация, особенности строения, взаимодействие с организмом человека

Папилломавирусы – это ДНК-содержащие вирусы, обнаруживаемые у высших позвоночных, общей численностью более 300 тысяч типов. Все семейство Papillomaviridae насчитывает 53 рода, представители только 5 из которых могут поражать человека (alpha-папилломавирусы, beta-папилломавирусы, gamma-папилломавирусы, mu-папилломавирусы, nu-папилломавирусы). Всего в группу вирусов папилломы человека включено 27 видов и более 170 типов. Штаммы вируса, в зависимости от способности вызывать неопластическую трансформацию плоского эпителия шейки матки, вульвы, влагалища, а также анального канала, ротовой полости, глотки и гортани, подразделены на группы: низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89), умеренного (26, 53, 66) и высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82) [2].

Вирус не имеет оболочки и представлен двухцепочной кольцевой молекулой ДНК, окруженной белковым капсидом икосаэдрической формы, предохраняющим нуклеиновую кислоту ВПЧ от внешних влияний. Несмотря на это, вирус термостабилен и достаточно устойчив во внешней среде. Геном ВПЧ содержит порядка восьми тысяч пар азотистых оснований и разделен на три отличающихся по функциям зоны: регуляторную – некодирующую область (необходимую для начала репликации), и раннюю и позднюю области, кодирующие соответствующие белки. «Ранние» белки вируса (E1 – E7) регулируют размножение вируса, отвечают за сборку вирусных частиц, а также играют значимую клиническую роль, нарушая апоптоз и вызывая онкотрансформацию эпителиального пласта (E6 и E7). Экспрессия именно этих генов играет основную роль в персистенции ВПЧ. Белки «позднего региона» (L1 и L2) являются непосредственно строительным материалом для формирования вирусного капсида [3, 4].

Поражение вирусом генитального тракта происходит при микротравматизации зоны трансформации шейки матки. Единичное попадание вируса может привести к его персистенции в организме и развитию доброкачественных заболеваний (бородавки) или дисплазии эпителия в зависимости от штамма. В течение первых 6-12 месяцев может произойти элиминация вируса из организма, но в дальнейшем это практически невозможно из-за наличия механизмов уклонения вируса папилломы от иммунной системы человека. Отсутствие нарушений в иммунной системе при нахождении ВПЧ в организме может вызывать лишь бессимптомный инфекционный процесс, что обусловлено эволюционно отлаженными механизмами взаимодействия вируса и организма-хозяина [5].

При инфицировании экспрессируются ранние гены ВПЧ и начинается репликация вируса, в верхних слоях эпителия экспрессируются поздние гены и собираются дочерние вирусные частицы – вирионы, повторяющие жизненный цикл вируса. ВПЧ находится внутри эпителиальной клетки, что делает его недоступным для воздействия антител. Титр антител в результате естественного инфицирования низкий и иммунный ответ медленный. В месте поражения обнаруживается инфильтрация CD4⁺, CD8⁺ – лимфоцитов и макрофагов, происходит увеличение выработки провоспалительных цитокинов и индукция нейтрализующих антител. Даже высокий процент Т-клеток в опухолевой ткани при возникновении рака шейки матки не может уничтожить опухоль, что предполагает наличие иммуносупрессивного окружения.

Механизмы уклонения ВПЧ от иммунной системы включают: подавление механизма презентации антигена, устойчивость к цитотоксичности, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами, aberrantную экспрессию иммунных факторов, таких как подавление интерферона, повышение уровня интерлейкина – 10 и трансформирующего фактора роста – $\beta 1$, привлечение иммунных клеток, ингиби-

рующих иммунный ответ, (незрелые дендритные клетки, толерогенные дендритные клетки, T – регуляторные клетки (T. Reg.), ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM – tumor associated macrophages) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC – Myeloid – Derived Suppressor Cells)) [6, 7].

Основные виды вакцин против ВПЧ

Возрастающий риск возникновения онкопатологии шейки матки из-за высокой распространенности ВПЧ делает профилактику инфицирования данным вирусом приоритетным направлением в здравоохранении многих стран. Первичной профилактикой инфицирования ВПЧ, а следовательно, и рака шейки матки, является вакцинация от ВПЧ. Эффективность вакцин от ВПЧ подтверждена ее включением в национальные программы иммунизации – в 107 странах мира по данным Всемирной организации здравоохранения за 2020 год, в 42 из которых применяется гендерно – нейтральный подход [8].

Около 70% случаев рака шейки матки вызваны 16 и 18 типами ВПЧ. Именно поэтому вакцины разрабатываются для профилактики в первую очередь этих штаммов.

Вакцина для профилактики ВПЧ 16-ого и 18-ого типов разработана на основе рекомбинантной вирусоподобной частицы, стимулирующей выработку нейтрализующих ВПЧ-антител, которая была изобретена и синтезирована австралийскими учеными. Коммерческое производство вирусоподобных частиц ВПЧ (virus – like particles, VLP) основано на экспрессии основного капсидного белка L1 в клетках дрожжей или насекомых [9]. VLP сходны с природными вирионами ВПЧ и способны индуцировать выработку антител [10]. Сывороточные антитела против L1 могут перемещаться к слизистой оболочке (шейки матки или другим участкам), где новая инфекция ВПЧ нейтрализуется. Профилактические вакцины против ВПЧ могут также индуцировать специфические В-лимфоциты памяти, которые иг-

рают роль в долгосрочном гуморальном иммунитете [11].

Вакцина Гардасил является четырехвалентной и, помимо высокоонкогенных 16 и 18 типов, дополнительно действует на ВПЧ 6 и 11 типа, которые в 90% случаев являются причиной образования генитальных кондилом [12]. Вакцина производится из рекомбинантных белков на основе пекарских дрожжей, формирующих в дальнейшем вирусоподобные частицы. Также в своем составе она содержит алюминиевый адъювантный компонент, стимулирующий выработку гамма – интерферона, а также T-клеточный иммунный ответ на белок L1 – основной структурный белок капсида вируса папилломы человека. Используется для вакцинации девочек и женщин от 9 до 45 лет, а также мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет. Введение осуществляется внутримышечно в дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

Рекомбинантная двухвалентная вакцина Церварикс разработана для профилактики инфицирования 16 и 18 штаммами ВПЧ. Она производится на основе клеточной культуры капустной белянки (*Trichoplusia ni*), в которую введен рекомбинантный бакуловирус. В результате полученные протеины L1 очищаются, фильтруются и собираются в вирусоподобные частицы, воспроизводящие структуру настоящего вируса. Таким образом, вирусоподобные частицы мимикрируют под структуру капсида вириона. В основе вакцины находится адъювант – 3-о-дезацил-4'-монофосфорил липид А и алюминия гидроксид для усиления иммунного ответа. Данная вакцина, согласно инструкции, подходит для девочек и женщин от 10 до 25 лет. Схема вакцинации выбирается в зависимости от возраста: у детей от 9 до 14 лет проводят вакцинацию двумя дозами в 0 и 6 месяцев; у подростков и взрослых (с 15 лет и старше) рекомендована стандартная схема из трех доз в 0 – 1 – 6 месяцев.

С 2014 года разрешена к использованию FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и

лекарствами в составе Министерства здравоохранения и социальных служб США) девятивалентная вакцина Гардасил – 9, профилактирующая инфицирование ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 типов. В основе также использованы рекомбинантные протеины L1, дающие основу для вирусоподобной частицы. Вакцина разрешена к применению девочкам и женщинам от 9 до 26 лет, мальчикам от 9 до 15 лет. Так же, как и для других вакцин, вакцинация возможна по трехдозной (0 – 2 – 6 месяцев) или двухдозной схеме (0 – 6 месяцев). В России данная вакцина не зарегистрирована. У беременных женщин применение вакцин не рекомендуется, тогда как период лактации не является противопоказанием для вакцинации.

Вакцины против ВПЧ 16 и 18 типов снижают заболеваемость не только инвазивным раком шейки матки на 66%, а также раком ануса (на 79% случаев), орофарингеальным раком (на 60% случаев), раком влагалища (на 55% случаев), раком полового члена (на 48% случаев) и раком вульвы (на 49% случаев). Профилактика еще 5 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (31, 33, 45, 52, 58) может снизить заболеваемость перечисленными выше формами рака дополнительно на 4,2%–18,3% [13].

Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) рекомендует плановую иммунизацию против ВПЧ в возрасте 11 или 12 лет, вакцинация может проводиться с 9 лет. В июне 2019 года ACIP рекомендовал вакцинацию против ВПЧ всем лицам в возрасте до 26 лет дважды [14]. В декабре 2019 года были опубликованы данные об альтернативных схемах введения вакцины в качестве 1 дозы для предотвращения персистирующей инфекции [15].

Эффективность вакцинации против ВПЧ

Эффективность и безопасность вакцинации были исследованы крупными рандомизированными контролируемыми исследованиями.

Самый быстрый видимый эффект наблюдается в профилактике аногенитальных кондилом. В Канаде заболеваемость снизилась на 45% в течение 10 лет применения программы вакцинации. В 2019 году получены результаты метаанализа, обобщившего исследование о распространенности ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний, где также рассматриваются результаты иммунизации против папилломавирусной инфекции в 14 развитых странах, в которых она была начата не менее 5 лет назад. Полученные данные свидетельствуют о том, что в целом распространенность остроконечных кондилом у женщин снизилась на 67% в возрастной группе 15-19 лет, на 54% – в группе женщин 20-24 лет и на 31% – в возрастной группе 25-29 лет [16-19]. Кроме этого, дополнительно зафиксирован положительный популяционный эффект у мужчин соответствующих возрастных категорий [20].

В Австралии – одной из первых стран, где была внедрена вакцина против ВПЧ, заболеваемость раком шейки матки снизилась практически в 3 раза.

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности четырехвалентной вакцины – FUTURE I (Females United to Unilaterally Reduce Endo / Ectocervical Disease I). Для этой работы в 62 исследовательских центрах из 16 стран мира было набрано 5455 женщин в возрасте от 16 до 24 лет. Эти пациентки были рандомизированы на 2 группы – женщины, которых вакцинировали, и контрольная группа, получавшая плацебо. Вакцинация проходила по схеме: день 1 – месяц 2 – месяц 6. В каждой из групп были выделены подгруппы пациенток, инфицированных ВПЧ до начала исследования. Для оценки эффективности авторы рассматривали 2 основных критерия: частоту развития аногенитальных бородавок, рака и неоплазии вульвы и влагалища и частоту развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN 1–3) и рака *in situ*. Согласно полученным данным, эффективность вакцины у пациенток, ранее не инфициро-

ванных ВПЧ, составила 100% как в отношении диспластических изменений шейки матки, так и в отношении аногенитальных поражений. У пациенток с изначально ВПЧ – положительным статусом вакцинация в отношении вульварных и перианальных поражений эффективна на 73% (95% ДИ от 58 до 83), цервикальных неоплазий – на 55% (95% ДИ, от 40 до 66) [21].

FUTURE II (Females United to Unilaterally Reduce Endo / Ectocervical Disease II) также является двойным слепым плацебо – контролируемым исследованием. Учеными оценивалась эффективность профилактики четырехвалентной вакциной неоплазий шейки матки, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов. Двенадцать тысяч женщин были случайным образом выделены в 2 группы: основная, где пациентки были вакцинированы четырехвалентной вакциной по трехдозной схеме, и группа контроля, в которой женщины получили плацебо. В первой группе были сформированы 2 когорты: А, куда вошли ВПЧ-наивные пациентки, и В, включившую инфицированных вирусом женщин. В когорте А вакцинация предотвратила 98% новообразований шейки матки, вызываемых 16 и 18 типами ВПЧ: в основной группе зарегистрирован 1 случай цервикальной неоплазии, а в группе контроля – 42 случая. Профилактический эффект в группе пациенток с изначально ВПЧ положительным статусом был меньше: были предотвращены 44% (95%, ДИ 26–58) диспластических изменений шейки матки. Среди вакцинированных женщин было выявлено 83 случая, а в группе плацебо – 148 случаев изучаемого патологического состояния [22, 23].

В 2019 году был опубликован Кокрейновский системный обзор по данным до 27 сентября 2018 года «Сравнение различных типов вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) и схем дозирования для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, у женщин и мужчин», в котором суммированы результаты проведенных по всему миру 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 940 человек [24]. О защите от церви-

кальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2 +) независимо от типа ВПЧ сообщалось в пяти исследованиях. Вакцинация тремя дозами снизила риск CIN2 + в среднем на 60%, аналогичный эффект получен от вакцинации одной дозой двухвалентной вакцины. Разные результаты при защите от CIN3 + независимо от типа ВПЧ показали вакцины: двухвалентная снижает риск среди молодых женщин (от 16 до 26 лет) в большей степени в сравнении с четырехвалентной [25].

Вторичная профилактика рака шейки матки

Использование вакцины в развивающихся странах ограничено ввиду высокой стоимости и сложности внедрения в программы вакцинации. Поэтому, помимо вакцинации огромную роль в профилактике рака играет диагностика, а точнее скрининговые программы. Скрининг, основанный на определении ДНК ВПЧ и используемый в качестве основного в ряде стран, показал большую эффективность в сравнении со скрининговой программой, основанной на цитологическом исследовании [26, 27, 28]. Так ретроспективный анализ результативности подходов к вторичной профилактике рака шейки матки продемонстрировал следующее: отсутствие скрининга привело к 8,34 летальным исходам на 1000 женщин, применение цитологического скрининга каждые 3 года – 0,76 на 1000 женщин, первичное тестирование на ВПЧ высокого канцерогенного риска (High Risk – HR) или совместное тестирование каждые 5 лет, начиная с возраста 30 лет – 0,29 и 0,30 смертей от рака шейки матки на 1000 женщин соответственно. Не стоит забывать, что вакцинация должна проходить параллельно с цервикальным скринингом и не может его заменить [29].

Наличие профилактических вакцин не решает проблему отсутствия лицензированных терапевтических. Идеальной мишенью для терапевтических вакцин (так же, как и для иммунокомпетентных клеток) против ВПЧ и ассоциированных с ним поражений являются онкопротеины ВПЧ E6 и E7, принимающие непосредственное

участие в малигнизации [30, 31, 32]. На раннем этапе ген E2 выполняет функцию супрессора транскрипции онкогенов E6 и E7. Позже происходит активация экспрессии вирусных онкогенов, возникают очаги трансформации и образуются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (последовательно: слабой, умеренной и тяжелой степени) (CIN I, CIN II, CIN III, соответственно). И идеальная терапевтическая вакцина должна воздействовать также и на экспрессию белков E1 и E2, способствуя индукции специфических Т-клеток типа 1 и цитотоксических лимфоцитов, действие которых направлено на уничтожение инфицированных и злокачественных клеток [33]. Но на данный момент эти вакцины находятся на экспериментальной стадии.

Безопасность вакцин против ВПЧ

Несмотря на доказанную эффективность вакцин от ВПЧ, вопросы безопасности вакцинации до сих пор остаются дискуссионными, что не имеет под собой оснований. Первые программы иммунизации стартовали еще 14 лет назад и накопили значимый опыт применения вакцин. Разумеется, риск возникновения нежелательных поствакцинальных явлений является важным аспектом использования иммунопрепарата, в связи с чем данному вопросу было уделено особое внимание. В ходе клинических испытаний все нежелательные явления были зафиксированы, связь их с вакцинацией была проанализирована. К наиболее часто встречаемым побочным поствакцинальным эффектам относятся: головокружение, обмороки, суставные боли, гастроинтестинальные симптомы, лихорадка, зуд, сыпь на коже. При применении четырехвалентной вакцины отмечены такие местные реакции, как боль, отек, гиперемия, а также зуд и формирование гематомы. Самым распространенным нежелательным явлением при использовании двухвалентной вакцины являлась головная боль. Следующими по частоте являлись повышение температуры тела, тошнота, головокружение, а также боль и отек в месте инъекции. Тем не менее существует разница в выраженности болезненности в

месте введения четырехвалентной и двухвалентной вакцины: она составила 24% и 6,9% соответственно. За время использования вакцин в течение 12 лет в Италии не было выявлено новых побочных явлений [34, 35, 36]. Все используемые в настоящее время вакцины – Gardasil 9, Gardasil, и Cervarix, до лицензирования FDA прошли через длительные рандомизированные слепые плацебо-контролируемые исследования. В постлицензионный период безопасность этих вакцин была подтверждена при рутинном применении [37, 38, 39].

Экономическая оценка вакцинации против ВПЧ

Группой Отечественных авторов была проведена оценка экономической целесообразности вакцинации в нашей стране. Опираясь на сведения, опубликованные научно – исследовательским институтом онкологии имени П.А. Герцена за 2016 год (показатели заболеваемости, смертности), были проанализированы прямые (связанные с лечением) и непрямые (временная нетрудоспособность, число нерожденных детей) экономические затраты страны на борьбу с ВПЧ – инфекцией: прямой ущерб составил 1,916 млрд. рублей, непрямой – 61,705 млрд. рублей в год. За год по вине ВПЧ страна не получает 1575 детей. Методом математического моделирования была оценена выгода использования первичной профилактики: при условии охвата вакцинацией 70% девочек экономические потери можно сократить на 41,729 миллиардов. А если считать в человеческих жизнях, то 4841 женщины в год останутся живы, родятся 1100 детей. При этом затраты на 1 законченный случай вакцинации составляет всего 13 327 рублей [40].

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность вакцинации против вируса папилломы человека и диктуют необходимость увеличения охвата первичной профилактикой населения России. Организованная в Российской Федерации система школьной вакцинации наиболее благоприятна для первичной профилактики папилломавирусной инфекции, что было показано на примере других

стран (Австралия). По прогнозам, использование вакцины в нашей стране на государственном уровне продемонстрирует клиническую и экономическую целесообразность в ближайшие годы от начала применения.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Прилепская ВН, Довлетханова ЭР. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2013;15(5):7-12.
2. Грецова ОП, Каприн АД, Старинский ВВ, и др. Современное состояние популяционного ракового регистра РФ. В: Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. Материалы I Национального конгресса, 19-21 мая 2016 года. Москва: ООО "КВАЗАР"; 2016:64-65.
3. Чиссова ВИ, Старинского ВВ, Петровой ГВ, редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. Москва: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2008.
4. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. Journal of General Virology. 2003;84(7):1881-1886. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.18836-0>
5. Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2003;348(6):518-527. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Reviews in Medical Virology. 2015;25(S1):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
7. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene. 2003;22:5201-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206554>
8. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012;30(5):F55-F70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
9. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;11:CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
10. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, et al. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2017;13(6):1412-1420. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277846>
11. Murillo R, Ordóñez-Reyes C. Human papillomavirus (HPV) vaccination: from clinical studies to immunization programs. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29(8):1317-1326. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000582>
12. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, et al. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. Papillomavirus Research. 2019;8:100185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>
13. Костинов МП, Лукачев ИВ. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2016;4:60-65. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-60-65>
14. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;5:CD009069. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>

15. Заридзе ДГ. Вакцинация против ВПЧ – наиболее эффективный из известных методов первичной профилактики злокачественных опухолей. *Практическая онкология*. 2020;21(2):3-34. DOI: <https://doi.org/10.31917/2102123>
16. Дьяков ИА. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Медицинский Совет*. 2016;(19):103-108. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-103-108>
17. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
18. Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;97:157-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.015>
19. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*. 2016;4(7):e453-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
20. Ибрагимова МК, Цыганов ММ, Чуруксаева ОН, и др. Анализ выживаемости больных ВПЧ-ассоциированным и ВПЧ-негативным раком шейки матки. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(3-4):595-599. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599>
21. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(32):698-702. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
22. Cheng MA, Farmer E, Huang C, et al. Therapeutic DNA Vaccines for Human Papillomavirus and Associated Diseases. *Human Gene Therapy*. 2018;29(9):971-996. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.197>
23. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1600500>
24. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1928-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
25. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1915-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>
26. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiology and Infection*. 2016;144(3):449-68. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268815002198>
27. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:628434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628434>
28. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*. 2017;231:119-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>
29. Белокрыницкая ТЕ, Фролова НИ, Туранова ОВ, и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала. *Гинекология*. 2017;19(1):56-62.
30. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens. A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302-1314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>
31. Bergman H, Buckley BC, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(11):CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
32. Bogani G, Serati M, Roberti Maggiore UL, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;147(2):233-237. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12934>

33. Li Y, Zhu P, Wu M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine coadministered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(2):119-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.092>

34. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>

35. Аляутдина ОС, Дармостукова МА. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(3):111-117. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

36. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(12):1309-1316. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261>

37. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sexually Transmitted Infections*. 2016;92(1):19-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051977>

38. Hufbauer M, Akgül B. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis. *Viruses*. 2017;9(7):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070187>

39. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;390(10108):2143-2159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

40. Баранов АА, Плакида АВ, Намазова-Баранова ЛС, и др. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):101-110. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>

References

1. Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER. Features of diagnosis, clinical presentation and treatment of diseases associated with human papillomavirus infection. *Gynecology*. 2013;15(5):7-12. Russian.

2. Gretsova OP, Kaprin AD, Starinsky VV, et al. Modern state of cancer registry of the

Russian Federation. In: *Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment*. Proceedings of the 1-st National Congress, May 19-21, 2016. Moscow: ООО "KVAZAR"; 2016:64-65. Russian.

3. Chisova VI, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *The state of cancer care for the population of Russia in 2007*. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii; 2008. Russian.

4. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *Journal of General Virology*. 2003;84(7):1881-1886. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.18836-0>

5. Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-527. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>

6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(S1):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

7. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003;22:5201-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206554>

8. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(5):F55-F70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>

9. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;11:CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>

10. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, et al. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13(6):1412-1420. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277846>

11. Murillo R, Ordóñez-Reyes C. Human papillomavirus (HPV) vaccination: from clinical studies to immunization programs. *International Journal of Gynecological Cancer*.

- 2019;29(8):1317-1326.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000582>
12. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, et al. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>
13. Kostinov MP, Lukachev IV. Possibilities of enhancement of vaccine prophylaxis in contemporary Russia. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2016;4:60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-60-65>
14. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5:CD009069. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
15. Zaridze DG, Mukeria AF, Stilidi IS. Vaccination against HPV is the most effective of the known methods of primary prevention of malignant tumors. *Practical oncology*. 2020;21(2):3-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31917/2102123>
16. Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):103-108. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-103-108>
17. Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii; 2017. Russian.
18. Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;97:157-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.015>
19. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*. 2016;4(7):e453-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
20. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Churkusaeva ON, et al. Assessing survival rate of HPV-positive and HPV-negative cervical cancer patients. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3-4):595-599. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599>
21. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(32):698-702. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
22. Cheng MA, Farmer E, Huang C, et al. Therapeutic DNA Vaccines for Human Papillomavirus and Associated Diseases. *Human Gene Therapy*. 2018;29(9):971-996. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.197>
23. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1600500>
24. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1928-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
25. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007;19(56):1915-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>
26. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiology and Infection*. 2016;144(3):449-68. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268815002198>
27. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:628434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628434>
28. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*. 2017;231:119-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>
29. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Turanova OV, et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62. Russian.
30. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared

to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens. A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302-1314. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>

31. Bergman H, Buckley BC, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(11):CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>

32. Bogani G, Serati M, Roberti Maggiore UL, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;147(2):233-237. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12934>

33. Li Y, Zhu P, Wu M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine co-administered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(2):119-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.092>

34. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>

35. Alyautdina OS, Darmostukova MA. Modern aspects of human papillomavirus vaccination. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2018;6(3):111-117. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

36. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(12):1309-1316. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261>

37. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sexually Transmitted Infections*. 2016;92(1):19-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051977>

38. Hufbauer M, Akgül B. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis. *Viruses*. 2017;9(7):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070187>

39. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*.

2017;390(10108):2143-2159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

40. Baranov AA, Plakida AV, Namazova-Baranova LS, et al. Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):101-110. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>

Статья поступила в редакцию 15 декабря 2020 г.

Поступила после доработки 30 января 2021 г.

Принята к печати 17 февраля 2020 г.

Received 15 December 2020

Revised 30 January 2021

Accepted 17 February 2020

Информация об авторах

Елена Владимировна Енькова, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>.

Елена Владимировна Киселева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: e.v.kiseleva@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>.

Ольга Викторовна Хоперская, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>.

Станислав Вячеславович Шамарин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: shamarin-med@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>.

Екатерина Сергеевна Духанина, аспирант по научной специальности 14.00.01 – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Воронежский гос-

ударственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: katerina-des@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0455-8322>.

Елена Яковлевна Сенцова, врач акушер-гинеколог БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: 4663602@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>.

Information about the authors

Elena V. Enkova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>.

Elena V. Kiseleva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: e.v.kiseleva@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>.

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>.

Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: shamarin-med@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>.

Ekaterina S. Dukhanina, Post-graduate Student in scientific specialty 14.00.01 – Obstetrics and Gynecology, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: katerina-des@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0455-8322>.

Elena Y. Sentsova, Obstetrician-gynecologist at the Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, Voronezh, Russia, E-mail: 4663602@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>.