

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-30-41>

УДК 614.4:615.37-578.827.1



Вакцинация при латентных формах папилломавирусной инфекции: экспериментальное рандомизированное проспективное открытое контролируемое исследование

И.О. Боровиков✉, И.И. Куценко, Х.И. Горринг

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Вирус папилломы человека является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, при этом большая часть вирусов, находясь в организме хозяина, представляют собой транзитное носительство, так называемые латентные формы папилломавирусной инфекции. Персистенция вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска способно привести к развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий, а в последующем и рака шейки матки. До сих пор меры вторичной профилактики рака шейки матки при латентных формах папилломавирусной инфекции не разработаны, что и определило проведение данного исследования. **Цель исследования** — повысить эффективность вторичной профилактики рака шейки матки путем совершенствования алгоритма менеджмента латентных форм папилломавирусной инфекции у женщин. **Методы.** Проведено рандомизированное контролируемое исследование 152 пациенток с диагнозом «Латентная форма папилломавирусной инфекции». Обследование пациенток и анализ данных осуществлялись на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020–2024 гг. В исследование включали пациенток в возрасте от 18 до 35 лет. Пациентки методом «конвертов» были распределены на 2 группы: I группа (сравнения) ($n = 74$) — микробиологическая санация цервикальной зоны (по показаниям) и наблюдение на протяжении 36 месяцев с ежегодным контролем вирусной нагрузки, кольпоскопией и онкоцитологией; II (основная) группа ($n = 78$) — микробиологическая санация цервикальной зоны (по показаниям) и назначение квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека (6, 11, 16, 18-го типов) (внутримышечно 3 дозы: вторая и третья дозы вводились через 1 и 3 месяца после первой). У каждой пациентки анализировалась эффективность профилактической терапии по динамике показателей: кольпоскопия, цитологическое (окрашивание по Папаниколау), молекулярно-биологическое (полимеразная цепная реакция). Представленные показатели оценивались через 12, 24 и 36 месяцев. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ вариационной статистики IBM SPSS Statistics 26 Version (IBM, USA). **Результаты.** Анализируя полученные данные, следует отметить, что вакцинация квадριвалентной рекомбинантной вакциной против вирусов папилломы человека 6, 11, 16, 18-го типов на фоне коррекции дисбиотических вагинальных и цервикальных нарушений при латентных формах папилломавирусной инфекции у женщин позволила уменьшить (по сравнению с группой наблюдения) в 9,3 раза реализацию латентного персистенции вирусов в субклинические (25,7% в I группе против 9,0% во II группе) и клинические формы папилломавирусной инфекции (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) — 12,1% в I группе против 1,3% во II группе, снизить персистенцию вируса папилломы человека и появление их новых генотипов, вирусную нагрузку высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (в 1,9 раза — $3,2 \pm 2,4$ геномного эквивалента на миллилитр в I группе против $1,7 \pm 2,1$ геномного эквивалента на миллилитр во II группе). **Заключение.** Проведенное исследование показало, что вакцинация против вируса папилломы человека связана со снижением риска реализации латентных форм папилломавирусной инфекции в клинические формы в виде цервикальных интраэпителиальных неоплазий, а соответственно и рака шейки матки, что представляется перспективным в плане вторичной профилактики этой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, латентные формы папилломавирусной инфекции, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вакцинация против ВПЧ, профилактическая терапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Боровиков И. О., Куценко И. И., Горринг Х. И. Вакцинация при латентных формах папилломавирусной инфекции: экспериментальное рандомизированное проспективное открытое контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(4):30–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-30-41>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук И. И. Куценко является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 21 от 18.01.2018 г.

© Боровиков И. О., Куценко И. И., Горринг Х. И., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: И. О. Боровиков, И. И. Куценко, Х. И. Горринг — разработка концепции и дизайна исследования; И. О. Боровиков, Х. И. Горринг — сбор данных; И. О. Боровиков, И. И. Куценко, Х. И. Горринг — анализ и интерпретация результатов; И. О. Боровиков — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. О. Боровиков, Х. И. Горринг — составление черновика рукописи и формирование ее окончательного варианта; И. И. Куценко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Боровиков Игорь Олегович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: bio2302@mail.ru.

Получена: 05.12.2023 / Получена после доработки: 10.06.2024 / Принята к публикации: 12.07.2024

Vaccination in latent papillomavirus infections: An experimental randomized, prospective, open-label, controlled trial

Igor O. Borovikov✉, Irina I. Kutsenko, Hava I. Gorrington

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Human papillomavirus refers to one of the most common sexually transmitted infections with the majority of viruses in the host being transient carriers, the so-called latent forms of papillomavirus infection. Persistence of cancer-associated human papillomavirus is fraught with cervical intraepithelial neoplasia, and subsequent cervical cancer. Measures for secondary prevention of cervical cancer in latent forms of papillomavirus infection are yet to be developed, which predetermined the present study. **Objectives.** To increase the effectiveness of secondary prevention of cervical cancer by improving the algorithm for managing latent forms of papillomavirus infection in women. **Methods.** A randomized controlled trial enrolled 152 patients diagnosed with a latent papillomavirus infection. Patient examination and data analysis were carried out at clinical trial centers of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Kuban State Medical University (Russia) in 2020–2024. The trial involved patients aged 18 to 35 years. Patients were divided into 2 groups using the sealed code envelope method: Group I (comparison group) ($n = 74$) — microbiological sanitation of the cervicovaginal zone (as indicated) and observation for 36 months with annual control of viral load, colposcopy and oncocytology; Group II (study group) ($n = 78$) — microbiological sanitation of the cervicovaginal zone (as indicated) and administration of quadrivalent recombinant human papillomavirus vaccine (types 6, 11, 16, 18) (3 doses intramuscularly: second and third doses were administered 1 and 3 months after the first one). Each patient was analyzed for the effectiveness of preventive therapy according to the dynamics of indicators: colposcopy, cytology (Papanicolaou staining), and molecular biological analysis (polymerase chain reaction). The indicators were evaluated after 12, 24, and 36 months. Statistical analysis of the results was carried out using IBM SPSS Statistics 26 (IBM, USA) variation statistics programs. **Results.** Vaccination with a quadrivalent recombinant vaccine against human papillomavirus of types 6, 11, 16, 18 against the background of correction of dysbiotic vaginal and cervical disorders in latent forms of papillomavirus infection in women was revealed to cause a 9.3-fold decrease (compared to the study group) in realization of latent persistence of viruses into subclinical (25.7% in group I vs. 9.0% in group II) and clinical forms of papillomavirus infection (cervical intraepithelial neoplasia) — 12.1% in group I vs. 1.3% in group II, to reduce the persistence of human papillomavirus and the appearance of their new genotypes, the viral load of highly oncogenic types of human papillomavirus (1.9 times — 3.2 ± 2.4 geq/ml in group I versus 1.7 ± 2.1 geq/ml in group II). **Conclusion.** The trial has shown that human papillomavirus vaccination is associated with a reduced risk of realization of latent forms of papillomavirus infection into clinical forms as cervical intraepithelial neoplasia and, consequently, cervical cancer, thereby being considered promising for secondary prevention of this pathology.

KEYWORDS: human papillomavirus, latent papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, HPV vaccination, preventive therapy

FOR CITATION: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorrington H.I. Vaccination in latent papillomavirus infection: An experimental randomized, prospective, open-label, controlled trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024; 31(4):30–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-30-41>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors — Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of the editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), Minutes No. 21 of January 18, 2018.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, H.I. Gorrington — concept statement and contribution to the scientific layout; I.O. Borovikov, H.I. Gorrington — data collection; I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, H.I. Gorrington — analysis and interpretation of the results; I.O. Borovikov — literature review, statistical analysis; I.O. Borovikov, H.I. Gorrington — drafting the manuscript and preparing its final version; I.I. Kutsenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: bio2302@mail.ru

Received: 05.12.2023 / Revised: 10.06.2024 / Accepted: 12.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

По данным мировой статистики, около 85% женщин в течение жизни инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ), при этом на репродуктивный период приходится от 5 до 40%, а к 50 годам 85% женщин инфицированы ВПЧ [1, 2]. В настоящее время считается, что инфекция, вызванная вирусами папилломы человека (ВПЧ), является преходящей и может нивелироваться в течение нескольких лет после инфицирования, так называемая латентная форма папилломавирусной инфекции (ПВИ), трактуемая как скрытая форма, не имеющая клинических и морфологических признаков, но обнаруживаемая иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами [3, 4]. В таком состоянии ВПЧ может оставаться много лет и обнаруживаться при случайной диагностике [4–6]. В то же время в 10–20% случаев ведет к длительному персистированию папилломавируса, что может привести к прогрессированию заболевания с последующей возможностью малигнизации, в частности к раку шейки матки (РШМ), который в мире занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин. В 2018 году в мире РШМ заболели 570 000, умерли 311 000 женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости в мире равен 13 на 100 000 населения [7, 8]. Несмотря на эффективность современных поливалентных профилактических вакцин против ВПЧ, вакцинация является в настоящее время мерой первичной профилактики и не применяется при уже существующей инфекции [9, 10].

Также, учитывая, что на сегодня в большинстве регионов Российской Федерации существует ограниченный доступ к профилактической вакцинации (в основном из-за экономических проблем, связанных со стоимостью вакцин), разработка эффективных методов лечения, нацеленных на персистирующую инфекцию, остается настоятельной необходимостью [6, 11–13]. В данном исследовании наряду с уточнением механизмов, способствующих персистированию ВПЧ-инфекции, обсуждаются возможности терапевтической вакцинации, направленной на усиление иммунного ответа хозяина против вирусной инфекции и препятствующей ее реализации в более серьезные (предраковые) формы.

Цель исследования — повышение эффективности вторичной профилактики рака шейки матки путем совершенствования алгоритма менеджмента латентных форм папилломавирусной инфекции у женщин.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование (согласно рекомендациям CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials)) 152 пациенток, у которых в ходе скрининговых обследований методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были выявлены различные типы вируса папилломы человека.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие латентной формы ПВИ, способность выполнять требования протокола, согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

Возраст до 18 и старше 35 лет; беременность или планирование беременности в период приема предлагаемых лекарственных средств (ЛС); тяжелая соматическая и гинекологическая патология; отказ от трехлетнего мониторинга. В выборочную совокупность также не были включены пациентки, инфицированные ВПЧ низкого канцерогенного риска и имеющие субклинические и клинические проявления ВПЧ-инфекции.

Критерии исключения

Гиперчувствительность к предлагаемым лекарственным препаратам; отказ от исследования.

Условия проведения исследования

Место проведения — клинические базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России): акушерско-гинекологическая клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; женская консультация № 4 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ Роддом г. Краснодара МЗ КК); женская консультация № 5 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»), Краевой перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ).

Продолжительность исследования

01.03.2020 — 30.11.2023. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 36 месяцев.

Медицинские вмешательства

Пациенткам II группы запланирована к применению вакцинация квадριвалентной рекомбинантной вакциной против ВПЧ (6, 11, 16, 18-го типов) — «Гардасил®» («Merck Sharp and Dome Idea, Inc.», Швейцария) (суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза — 3 дозы: вторая и третья дозы вводились через 1 и 3 месяца после первой).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Отсутствие субклинических и клинических проявлений ВПЧ-инфекции в течение 36-месячного мониторинга.

Дополнительные исходы исследования

Снижение детекции вируса папилломы человека и его вирусной нагрузки на протяжении 36 месяцев наблюдения.

Методы регистрации исходов

Обязательным условием было наличие медицинской документации (амбулаторная карта женской консультации), результатов проведенных исследований.

Исследование проводилось согласно клиническим рекомендациям «Воспалительные болезни шейки матки,

влагалища и вульвы»¹. Проведено общеклиническое; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса с интерпретацией результатов по классификации Папаниколау (Pap-test); ПЦР-РВ на ВПЧ высокого канцерогенного риска — количественное определение и дифференциация 12 генотипов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (анализатор iQ5Cycler (BioRAD, США), комплект тест-систем «АмплиСенс» ВПЧ ВКР скринитр-FL» (ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора); расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки — оценка по классификации Bethesda. Также была дана оценка вагинального и цервикального микробиоценоза (рН-метрия вагинального отделяемого — экспресс-тест FemExam — определение рН в диапазоне 3,0–7,0 (норма 3,8–4,4), система ПЦР-РВ («АмплиПрайм®», Россия). Количественное определение ДНК ВПЧ ВКР методом ПЦР РВ осуществлялось автоматически согласно кривой накопления флуоресценции: в соответствии со значениями проходило построение калибровочной прямой и расчет концентраций ДНК человека и ДНК ВПЧ с расчетом по формуле: $Ig \times 200\,000 = Ig$ (ВПЧ на 100 тыс. клеток). Оценка результатов: менее 3 Ig — малозначимая, от 3 до 5 Ig — клинически значимая и более 5 Ig — повышенная вирусная нагрузка.

Анализ результатов и оценка эффективности терапии — динамика показателей: кольпоскопии; ВПЧ-ПЦР-теста; данных цитологического (Pap-тест) исследования проводились в контрольные периоды наблюдения через 12, 24, 36 месяцев.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией², правила Надлежащей клинической практики³, Правила клинической практики в Российской Федерации⁴.

Рандомизация

Пациентки с латентными формами ПВИ ($n = 169$) методом «конвертов» распределены на 2 группы (85 больных в I группе (в дальнейшем были исключены из исследования 11 женщин — отказ от наблюдения) и 84 больных во II группе (в дальнейшем были исключены из исследования 6 женщин — отказ от наблюдения). Окончательно I группа ($n = 74$) — наблюдение в течение 3 лет (36 месяцев) с контролем вирусной нагрузки (ВН), онкоцитологией (Pap-тест) и кольпоскопией; II группа ($n = 78$) — квадριвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ (6, 11, 16, 18-го типов) — «Гардасил®».

Обеспечение анонимности данных

Об эксперименте, распределении в группы и проводимой терапии были информированы сами авторы исследо-

вания. Кроме них каждая пациентка, принимающая участие в исследовании, была информирована о проводимом лично ей обследовании и терапии.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Выборочная совокупность составила 184 пациентки с латентными формами папилломавирусной инфекции, отобранных на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ при прохождении профилактического обследования, в связи с чем размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

На основании оценки нормальности распределение выполняли путем анализа распределений количественных показателей — критерия Колмогорова — Смирнова с последующим применением параметрических или непараметрических методов. В случае соответствия распределения выборки нормальному закону распределения первичных данных применяли описательную статистику в виде среднего арифметического и стандартного отклонения — $M \pm SD$, а сравнительный анализ проводили с помощью параметрических методов (t -критерий Стьюдента). Если распределения выборок не соответствовали нормальному закону распределения первичных данных, то применяли описательную статистику в виде медианы и первого ($Q1$ — 25%) и третьего ($Q3$ — 75%) квартилей — Me ($Q1$; $Q3$), а сравнительный анализ проводили с помощью непараметрических методов (U -критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса). В случае анализа качественных показателей в виде долей (процентов) применяли четырехпольные или многопольные таблицы сопряженности (хи-квадрат Пирсона). Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета Excel 2019 (Microsoft, США). Полученные цифровые данные были обработаны методами математической статистики с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 26 Version (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Генеральной совокупностью данного исследования являются пациентки с латентными формами папилломавирусной инфекции, проходящие обследование на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. К исследованию изначально были привлечены 184 пациентки, у которых

¹ ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)». *Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы*. Клинические рекомендации. Available: <https://www.elevit.ru/sites/g/files/vrxlpx38816/files/2022-10/Воспалительные%20болезни%20шейки%20матки%2C.pdf>

² Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.); изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г. Available: https://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf

³ Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

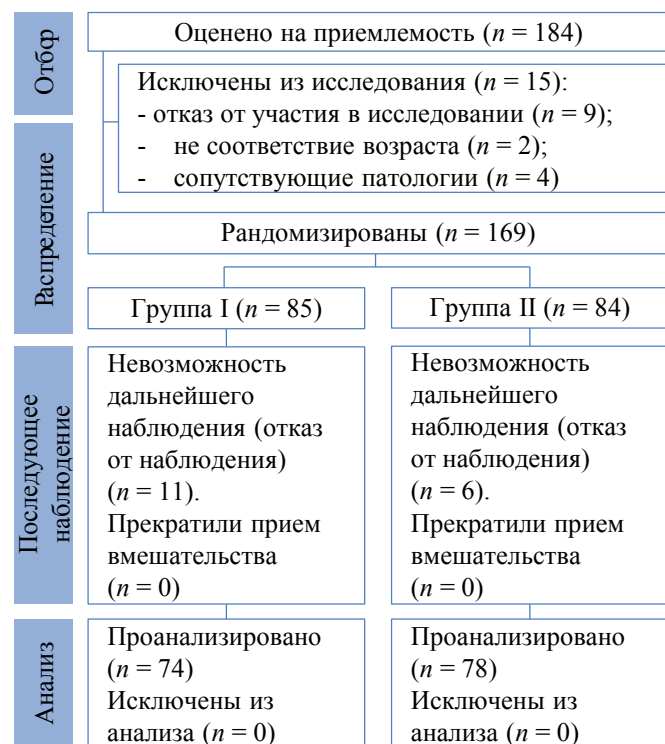


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations).

в ходе скрининговых обследований методом ПЦР были выявлены различные типы вируса папилломы человека. В последующем при отборе из данного исследования были исключены 15 женщин (основные причины — несоответствие критериям: возраст — 2; наличие сопутствующей патологии — 4; отказ от участия в исследовании — 9). В результате методом «конвертов» были отобраны в 2 группы 169 пациенток с латентными формами ПВИ: I группа (сравнения) ($n = 85$) — наблюдение в течение 3 лет (36 месяцев) с контролем вирусной нагрузки (ВН), онкоцитологией (Пар-тест) и кольпоскопией; II (основная) группа ($n = 84$) — которым введена квадтивалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ (6, 11, 16, 18-го типов) — «Гардасил®» 3 дозы: вторая и третья дозы вводились через 1 и 3 месяца после первой («Merck Sharp and Dome Idea, Inc.», Швейцария). В дальнейшем были исключены из исследования 17 женщин — отказ от наблюдения. Таким образом, в окончательный анализ результатов вошли I группа — 74 женщины и II (основная) группа — 78 женщин (рис. 1).

Характеристика выборки (групп) исследования

В исследовании участвовали пациентки с латентными формами ПВИ. Возраст 18–34 года (средний возраст $26,2 \pm 7,2$ года: в I группе — $26,1 \pm 7,0$, во II — $26,3 \pm 7,5$). Средний возраст полового дебюта в основной группе — $17,1 \pm 5,5$ года, в контрольной — $16,5 \pm 6,5$ года; интервал от возраста менархе до сексуального дебюта — $3,9 \pm 3,5$ года в I группе и $3,8 \pm 3,0$ во II (табл. 1).

Клиническая картина у женщин с латентными формами ПВИ в большинстве случаев или отсутствовала, или была

Таблица 1. Медианные значения и доля основных социальных факторов и клинических проявлений в исследуемых группах

Table 1. Median values and proportion of the main social factors and clinical manifestations in the groups

Параметры	Группы (n = 152)		I группа (n = 74)		II группа (n = 78)		Вероятность уровня значимости p^{1-2}
	Социальные факторы						
	M	$\pm SD$	M	$\pm SD$	p^{1-2}		
Возраст (лет)	26,1	7,0	26,3	7,5	>0,05		
ИМТ (кг/м ²)	25,8	4,4	25,5	5,4	>0,05		
Возраст полового дебюта (лет)	17,1	5,5	16,8	6,5	>0,05		
Интервал от возраста менархе до сексуального дебюта (лет)	3,9	3,5	3,8	3,0	>0,05		
	n	%	n	%	p^{1-2}		
Курение (n; %)	12	16,2	14	17,9	>0,05		
Субъективные клинические проявления (жалобы)							
	n	%	n	%	p^{1-2}		
Зуд	9	12,2	10	12,8	>0,05		
Дизурические расстройства	4	5,4	4	5,1	>0,05		
Диспареуния	6	8,1	7	9,0	>0,05		
Объективные клинические проявления (патологический процесс)							
	n	%	n	%	p^{1-2}		
Обильные бели	13	17,6	14	17,9	>0,05		
Вульвовагинит	33	44,6	34	43,6	>0,05		
Цервицит	36	48,6	38	48,7	>0,05		

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

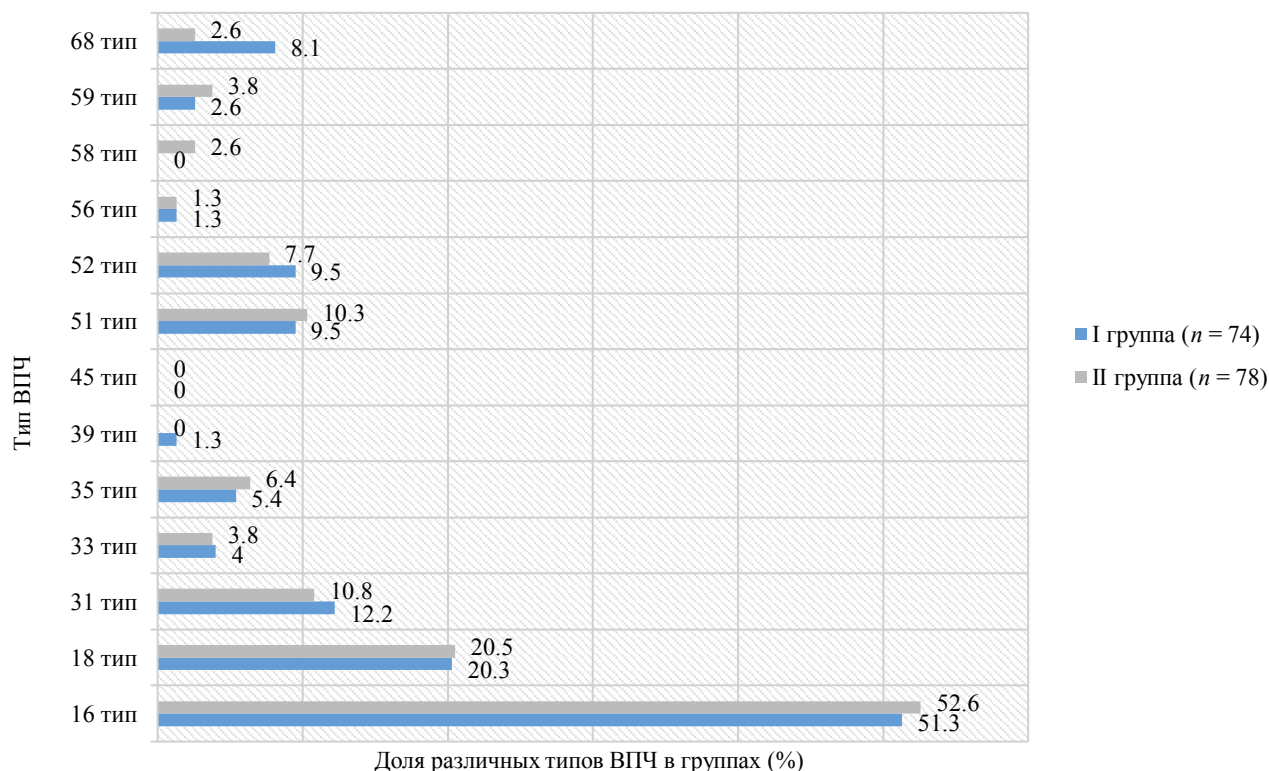


Рис. 2. Доля встречаемости различных типов вируса папилломы человека в исследуемых группах

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ВПЧ — вирус папилломы человека.

Fig. 2. Incidence of different types of human papilloma virus in the study groups

Note: performed by the authors. Abbreviation: ВПЧ — human papilloma virus.

представлена симптомами, характерными для неспецифического вульвовагинита (44,6% в I и 43,6% во II группе) и цервицита (48,6% в I и 48,7% во II группе). При этом клинические проявления в I и II группах были сопоставимы (табл. 1).

Основные результаты исследования

Результаты расширенной кольпоскопии показали отсутствие признаков цервикальной интраэпителиальной неоплазии у всего исследуемого контингента женщин, при этом у почти половины пациенток (77/152; 48,7%) определена картина воспаления в цервикальном канале. Результаты были подтверждены цервикальной цитологией — NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) — интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы отсутствуют у всех пациенток.

В исследовании применялась тест система «Ампли-Сенс» ВПЧ ВКР для детекции ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), в связи с чем критерием включения было обнаружение именно этих типов вируса. Основными представителями ВПЧ при латентных формах были типы 16 (81/152; 53,3 ± 0,65% — 52,6% в I и 51,3% во II группе) и 18 (31/152; 20,4 ± 0,2% — 20,5% в I и 20,3% во II группе), также достаточно часто выявлялись 31 (17/152; 11,2%), 51 (15/152; 9,9%) и 52 (14/152; 9,2%) типы (рис. 2).

Несколько типов ВПЧ определено у 33,5% (51/152; 20,5% (35,1% (26/74) в I и 32,0% (25/78) во II группе) пациенток с латентными формами ПВИ. Различия между двумя группами по распространенности того или иного

типа ВПЧ были недостоверны ($p > 0,05$), исключая 68 тип ВПЧ, который хоть и недостоверно ($\chi^2 = 1,892$; $p > 0,05$), но был в 3 раза выше в I группе (8,1% против 2,6%).

То есть в настоящее время на фоне доминирования, как и в прежние годы, 16 и 18 типов ВПЧ активизируются и другие высокоонкогенные типы вирусов, такие как 31, 51 и 52. А достаточно частое сочетание нескольких типов ВПЧ ВКР может утяжелять клиническую картину и ускорить реализацию неопластических процессов в эпителиальных клетках цервикальной зоны.

У всех женщин исследуемой группы определена клинически значимая (более 3 Ig) концентрация ДНК ВПЧ — так называемая вирусная нагрузка (ВН), при этом повышенная (более 5 Ig) ВН определена у 21,05 ± 1,2% (32/152) женщин: 20,3% (15/74) в I группе и 21,8% (17/78) во II группе.

Оценка цервику-вагинального микробиоценоза у пациенток с латентными формами ПВИ выявила превышение среднестатистических показателей нарушений микробиоты, представленных в основном условно-патогенной аэробной и анаэробной микрофлорой — 48,7% (74/152), что потребовало у данных женщин проведения микробиологической санации в зависимости от этиологии возбудителя.

Исследование влагалищных мазков у пациенток с латентными формами ПВИ показало неоднозначные результаты: лейкоцитарная воспалительная реакция (количество лейкоцитов более 10 в поле зрения), зарегистрирована у 22,3% (34/152) женщин (21,6% (16/74) в I и 23,1% (18/78) во II группе; $p > 0,05$); у 17,1% (26/152) (17,6% (13/74) в I

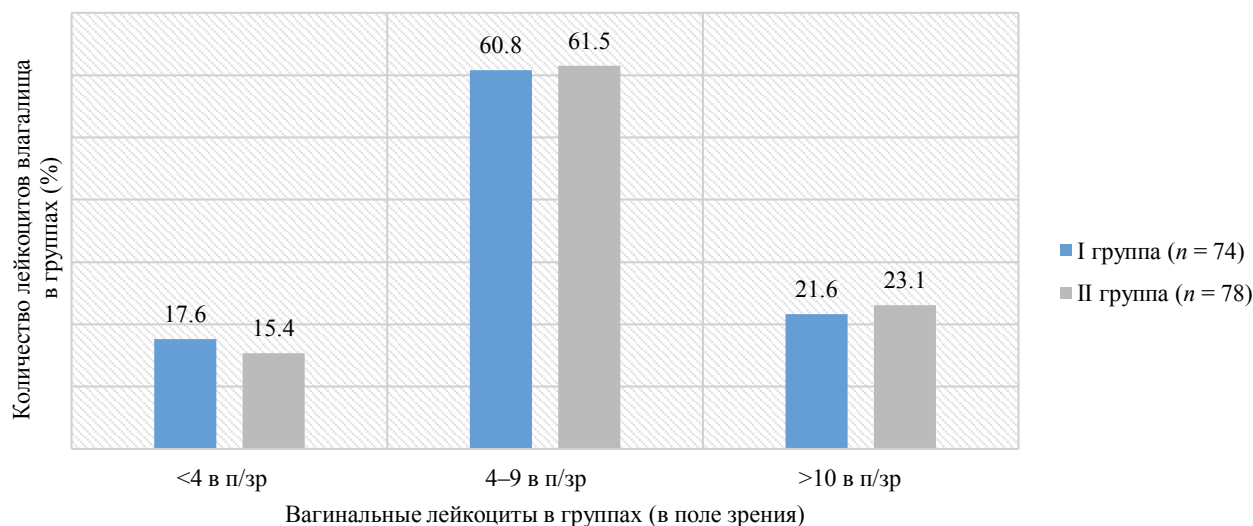


Рис. 3. Лейкоцитарная реакция вагинального содержимого у пациенток исследуемых групп

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: п/зр — в поле зрения

Fig. 3. Leukocytic reaction of vaginal contents in patients of the studied groups

Note: performed by the authors. Abbreviation: n/зр — field of view.

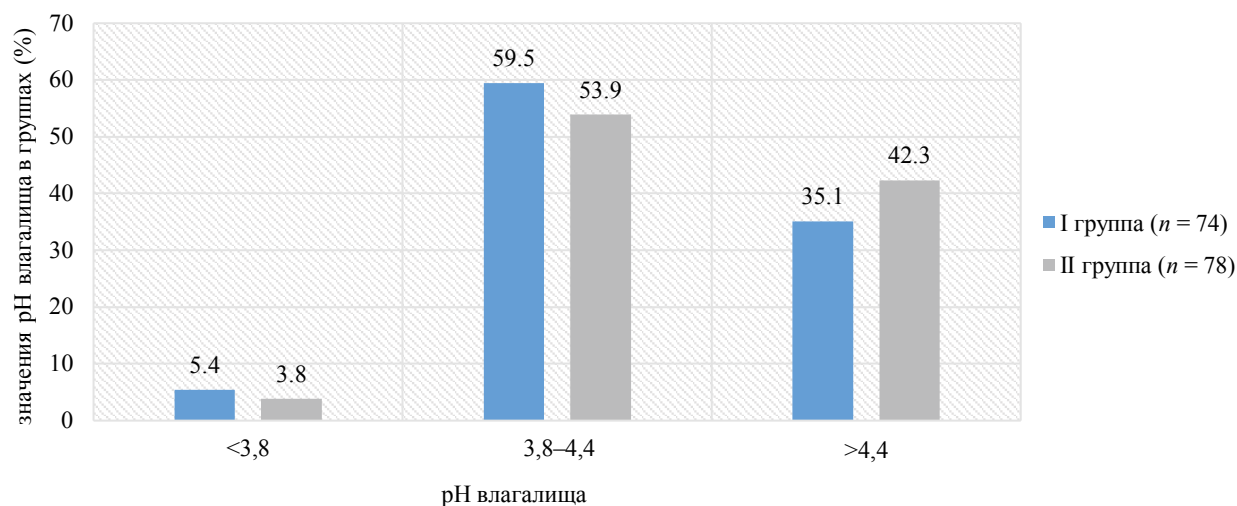


Рис. 4. Распределение значений рН вагинальной жидкости у пациенток исследуемых групп

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Distribution of vaginal fluid pH values in patients of the studied groups

Note: performed by the authors.

и 15,4% (12/78) во II группе; $p > 0,05$) количество лейкоцитов в вагинальном мазке было менее 4 (рис. 3).

Клеточный состав вагинальных мазков у наших пациенток выглядел таким образом: количество лейкоцитов (КЛ) в среднем составило $7,1 \pm 3,3$, количество эпителиальных клеток (КЭК) — $8,4 \pm 3,5$; соответственно, сумма клеток (СК) составила $15,5 \pm 3,4$; цитологический коэффициент (ЦК) также был в пределах нормы — $1,1 \pm 0,2$. При это оценка признаков дисбиоза (Hau/Ison) показала 2-ю (промежуточную) степень у 13,8% (21/152) пациенток (12,2% (9/74) в I и 15,4% (12/78) во II группе; $p > 0,05$), 3-ю (бактериальный вагиноз) — у 35,5% (54/152) (35,1% (26/74) в I и 35,9% (28/78) во II группе; $p > 0,05$) и 4-ю (анаэробный вагиноз) — у 18,4% (28/152) (21,6% (16/74) в I и 15,4% (12/78) во II группе; $p > 0,05$). Соотношение кокковых и палочковидных форм бактерий у женщин с латентными

формами ПВИ составило 1:2,8 (1:2,9 в I и 1:2,8 во II группе) — снижение палочковой микрофлоры с активацией бациллярных бактерий.

Среднее значение рН при латентных формах ПВИ было $4,24 \pm 1,6$ ($4,28 \pm 1,6$ в I и $4,21 \pm 1,6$ во II группе; $p > 0,05$) (рис. 4). При этом повышенные (более 4,4; границы нормы 3,8–4,4) значения рН зарегистрированы у 38,8% (59/152) (35,1% (26/74) в I и 42,3% (33/78) во II группе; $p > 0,05$) пациенток. Измененные значения рН подтверждают наличие дисбиотических (чаще всего обусловленных анаэробной условно-патогенной микрофлорой) локальных изменений, что может создавать предпосылки для длительного персистирования ВПЧ, а в некоторых случаях и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных неопластических процессов.

Интерпретация результатов исследования цервикально-го микробиоценоза методом ПЦР-РВ (система «Ампли-

Прайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз», Россия) показала наличие бактериального вагиноза со сниженным количеством лактобактерий и преобладанием *Gardnerella vaginalis* (41,9% в I и 46,1% во II группе; $p > 0,05$) и *Atopobium vaginae* (36,5% в I и 39,7% во II группе; $p > 0,05$) у 40,1% (61/152) (табл. 2).

Обратило на себя внимание достаточно высокое количество у наших пациенток вирусов простого герпеса (HPV I–II типов) — 53,3% (81/152) (48,6% (36/74) в I и 57,7% (45/78) во II группе; $p > 0,05$) и цитомегаловирусов (CMV) — 34,9% (53/152) (37,8% (28/74) в I и 32,0% (25/78) во II группе; $p > 0,05$).

Особенности патогенеза персистирующей папилломавирусной инфекции явились обоснованием для проведения лечебно-профилактической вакцинации квадριвалентной рекомбинантной вакциной против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов. Причиной выбора данного метода явилось плеiotропное воздействие вакцины на различные звенья локального иммунитета, что дает возможность защиты эпителиоцитов от ВПЧ, снижения вирусной нагрузки до малоопределяемых значений и, соответственно, отсутствия дальнейшего прогрессирования процесса.

При мониторинге пациенток в течение 36 месяцев выявлена следующая динамика: проведение кольпоскопического и цитологического контроля в I группе через 12 месяцев выявило 10,8% (8/74) случаев субклинической формы ПВИ (не видимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании плоские кондиломы; малые формы (различные поражения метапластического эпителия с единичными койлоцитами); кондиломатозный цервицит) и 4,0% (3/74) женщин с ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), проявления в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) на данном сроке были диагностированы у 2,7% (2/74) пациенток (рис. 5). При дальнейшем наблюдении (последующие 24 месяца) в I группе выявлено 25,7% (19/74) женщин с субклиническими формами ПВИ, CIN I диагностированы у 12,1% (9/74) и ASC-US у 13,5% (10/74) пациенток (рис. 5).

Во II группе детекция CIN I наблюдалось у 3,8% (3/78) пациенток через 24 месяца наблюдения, при этом после

проведенной микробиологической санации к трехгодичному сроку мониторинга цервикальная неоплазия была выявлена только у одной женщины (1,3%); субклинические формы за весь срок мониторинга диагностированы у 9,0% (7/78), ASC-US — у 4,2% (3/78) женщин.

Дополнительные результаты исследования

При мониторинге в течение 36 месяцев положительный статус персистенции диагностированных при рандомизации ВПЧ ВКР зафиксирован у 91,7% (68/74) пациенток I и у 43,6 (31/79) — II группы ($\chi^2 = 16,396$; $p < 0,01$). При этом у части женщин обеих групп (12,0% — I и 5,2% — II) наблюдалось инфицирование новыми генотипами ВПЧ, при этом у пациенток I группы в большинстве случаев обнаружены ВПЧ 16 и 18 типов — 8,1% (6/74), наиболее часто ответственные за развитие неопластических процессов в шейке матки (табл. 3).

Средняя вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в I группе (пассивное наблюдение женщин с латентными формами ПВИ) через 36 месяцев мониторинга составила $3,2 \pm 2,4$ ГЭ/мл, при этом клинически значимая (более 3 Ig) зарегистрирована у 75,7% (56/74) пациенток. В то же время во II группе (вакцинированные против ВПЧ) средняя ВН была $1,7 \pm 2,1$ ГЭ/мл, то есть в 1,9 раза ниже, а клинически значимая ВН была у 44,9% (35/78) женщин (рис. 6).

Хотя в настоящее время вирусная нагрузка и не является диагностически «ценным» критерием, разница, по нашему мнению, подчеркивает различия между группами. Поэтому у нас возникла гипотеза, что вакцинопрофилактика, опосредованно уменьшая вирусную нагрузку папилломавирусов высокого онкогенного риска, способствует подавлению фосфорилирования кодируемых вирусом белков в пораженных ВПЧ клетках, воздействуя на цитохром P450 с ростом синтеза 2-гидроксистероидов и снижением, соответственно, количества 16-гидроксистероида, что ведет к нормализации их соотношений в эпителии слизистых урогенитальной зоны и тем самым блокирует атипичную пролиферацию клеток. Но данная гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

Нежелательные явления

Существенных нежелательных явлений, вынуждающих пациенток выйти из исследования, при применении квадριвалентной вакцины против ВПЧ не было выявлено.

Таблица 2. Доли основных типов микроорганизмов цервикального микробиоценоза в исследуемых группах (n (%); ГЭ/мл — $M \pm SD$)

Table 2. Proportions of the main types of microorganisms of the cervical microbiocenosis in the studied groups (n (%); geq/ml — $M \pm SD$)

Микроорганизм	n (%)		ГЭ/мл — $M \pm SD$		Вероятность уровня значимости p^{1-2}
	I группа ($n = 74$)	II группа ($n = 78$)	I группа ($n = 74$)	II группа ($n = 78$)	
<i>Lactobacillus</i> sp.	71 (95,9%)	73 (93,6%)	$6,5 \pm 1,3$	$6,3 \pm 1,35$	$>0,05$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	31 (41,9%)	36 (46,1%)	$2,7 \pm 1,1$	$2,8 \pm 1,1$	$>0,05$
<i>Atopobium</i> vag.	27 (36,5%)	31 (39,7%)	$3,4 \pm 2,3$	$3,35 \pm 1,9$	$>0,05$
<i>Bacteria</i>	19 (25,7%)	22 (28,2%)	$3,6 \pm 1,8$	$3,8 \pm 2,0$	$>0,05$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ГЭ/мл — геномных эквивалентов на миллилитр.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: ГЭ/мл — genomic equivalents per millilitre.

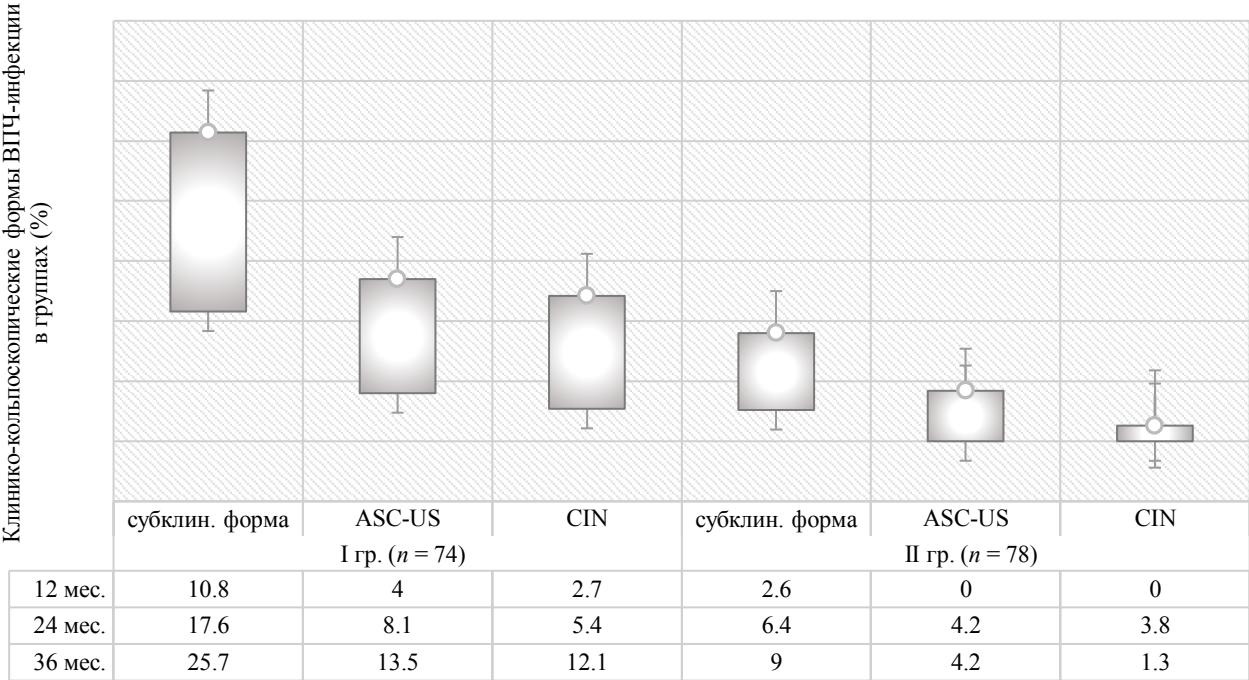


Рис. 5. Динамика кольпоскопических изменений в исследуемых группах в процессе трехгодичного мониторинга
Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени; ASC-US — atypical squamous cells of undetermined significance; ВПЧ — вирус папилломы человека; гр. — группа; субclin. — субклиническая.

Fig. 5. Dynamics of colposcopic changes in the studied groups during the three-year observation period
Note: performed by the authors. Abbreviations: CIN — mild cervical intraepithelial neoplasia; ASC-US — atypical squamous cells of undetermined significance; ВПЧ — human papillomavirus; гр. — group; субclin. — subclinical.

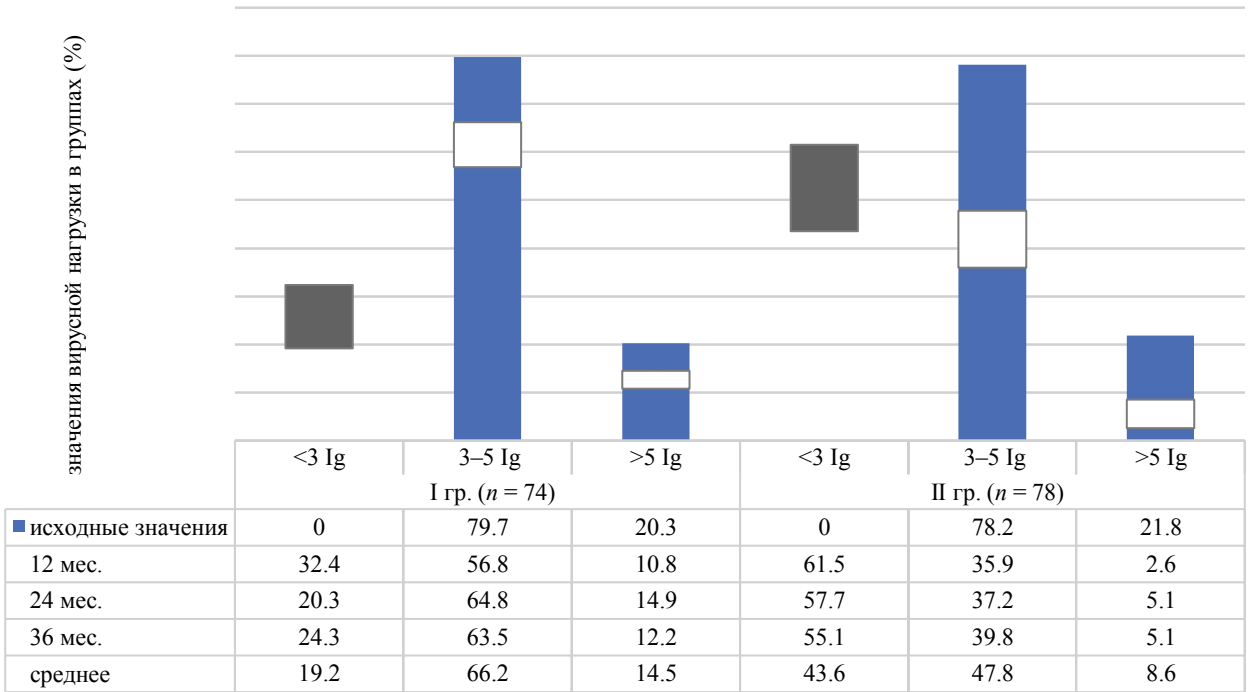


Рис. 6. Динамика изменений общей вирусной нагрузки вируса папилломы человека в исследуемых группах в процессе трехгодичного мониторинга
Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение гр. — группа.

Fig. 6. Dynamics of changes in the total human papilloma virus viral load in the studied groups during the three-year observation period
Note: performed by the authors. Abbreviation: гр. — group.

Таблица 3. Изменение структуры встречаемости различных типов вируса папилломы человека в исследуемых группах в процессе трехгодичного мониторинга
Table 3. Changes in the incidence of different types of human papilloma virus in the studied groups during the three-year observation period

Типы ВПЧ	I группа (n = 74)		II группа (n = 78)		Вероятность уровня значимости <i>p</i> ¹⁻²
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Персистирование ВПЧ					
16	29	39,2	15	19,2	<0,05
18	12	16,2	8	10,2	>0,05
31	6	8,1	2	2,6	>0,05
33	2	2,7	1	1,3	>0,05
35	1	1,3	0	0,0	>0,05
39	0	0,0	2	2,6	>0,05
45	5	6,8	0	0,0	>0,05
51	4	5,4	3	3,8	>0,05
52	1	1,3	0	0,0	>0,05
56	0	0,0	2	2,6	>0,05
58	1	1,3	1	1,3	>0,05
59	3	4,0	0	0,0	>0,05
68	4	5,4	0	0,0	>0,05
Всего	68	91,7	31	43,6	<0,05
Новые генотипы ВПЧ					
16	4	5,4	0	0,0	>0,05
18	2	2,7	0	0,0	>0,05
31	1	1,3	2	2,6	>0,05
33	0	0,0	1	1,3	>0,05
35	1	1,3	0	0,0	>0,05
39	0	0,0	0	0,0	>0,05
45	0	0,0	0	0,0	>0,05
51	0	0,0	0	0,0	>0,05
52	0	0,0	0	0,0	>0,05
56	1	1,3	0	0,0	>0,05
58	0	0,0	0	0,0	>0,05
59	0	0,0	1	1,3	>0,05
68	0	0,0	0	0,0	>0,05
Всего	9	12,0	3	5,2	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ВПЧ — вирус папилломы человека.
Note: compiled by the authors. Abbreviation: ВПЧ — human papillomavirus.

У 2/78 (2,6 %) пациенток была выявлена умеренная гиперемия и зуд в месте инъекции, исчезнувшие в течение суток без дополнительного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

В исследовании приведены статистические данные, собранные на основании наблюдения 152 пациенток на протяжении 36 месяцев мониторинга. Для углубленного анализа необходимо провести дальнейшее исследование с увеличением объема группы и срока мониторинга.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты этого исследования могут распространяться и на другие виды или экспериментальные условия исследований. В частности, вакцинация против ВПЧ в эксперименте может проводиться пациенткам с субклиническими

формами папилломавирусной инфекции, а также после адьювантной терапии женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I и даже II стадии.

Резюме основного результата исследования

На основании проведенного исследования был сделан ряд выводов: латентные формы папилломавирусной инфекции более часто, чем в популяции, сопровождаются нарушениями микробиоценоза цервико-вагинальной зоны; наблюдение пациенток с латентными формами ПВИ должно включать проведение кольпоскопии, микробиологического и цитологического исследования, при этом оценка вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в большинстве случаев не имеет клинического значения; необходимым условием ведения пациенток с латентными формами ПВИ является микробиологическая санация цервико-вагинальной зоны; результаты настоящего исследования показывают, что вто-

ричная профилактика рака шейки матки путем вакцинации против ВПЧ пациенток с латентными формами ПВИ снижает количество субклинических и клинических форм данной инфекции и уменьшает персистенцию ВПЧ.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ считаются наиболее успешной мерой мирового здравоохранения для связанных с ВПЧ-инфицированием заболеваний, в том числе с онкологической направленностью, особенно это касается рака шейки матки [2, 14, 15]. Действие всех вакцин против ВПЧ основано на способности ВПЧ-подобных частиц, входящих в них, к выработке нейтрализующих L1-специфических антител, блокирующих проникновение вируса в эпителиоциты [16, 17].

По последним рекомендациям Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP), вакцинация против ВПЧ предназначена для женщин и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет [18, 19]. При этом сейчас вакцинация не рекомендуется тому контингенту людей, которые ранее были ВПЧ-инфицированы, что ограничивает наши терапевтические воздействия и, соответственно, подвергает значительную часть населения риску заболеваний, связанных с этими вирусами [20–22]. До сих пор ни одна вакцина против ВПЧ не была лицензирована для терапевтического использования, что предполагает возможность ее исследования в качестве лечения пациенток, уже подвергшихся инфицированию ВПЧ, то есть латентными формами этой инфекции. Обоснованность эффективности данной «профилактической» терапии, по нашему мнению, может быть связана с перекрестной защитой по отношению к нескольким типам ВПЧ, стимуляцией вакциной клеточного иммунитета с изменением T-helper направленности иммунного ответа, а также с тем, что при нормализации микробиоценоза уменьшается воспалительная реакция в цервикальной зоне, что увеличивает эффективность терапевтического воздействия вакцины, предотвращая аутоинокуляцию

через воспаленные анатомические участки. Учитывая, что в крупных клинических исследованиях эффективность вакцины против ВПЧ для вторичной профилактики у пациенток с латентной инфекцией не изучалась, данный факт требует дополнительных исследований.

В данном клиническом рандомизированном исследовании как раз и было отражено влияние вакцины против ВПЧ на эффективность профилактического лечения пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции при наблюдении женщин в течение 36 месяцев. Было показано, что у пациенток, которым применяли квадριвалентную рекомбинантную вакцину против ВПЧ (II группа), диагностировано в 2,8 раза меньшее количество субклинических форм ПВИ (25,7% в I против 9,0% во II группе), и в 9,3 раза цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN I): 12,1% в I против 1,3% во II группе. Также отмечается значимое уменьшение (в 2,1 раза) персистенции ВПЧ во II группе, вирусной нагрузки ВПЧ ВКР (в 1,9 раза) — $3,2 \pm 2,4$ ГЭ/мл в I против $1,7 \pm 2,1$ ГЭ/мл во II группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показывает, что вакцинация против ВПЧ у пациенток с латентными формами ПВИ способствует снижению риска возникновения клинических форм заболевания, тем самым, возможно, предотвращая возникновение в дальнейшем такой патологии, как рак шейки матки. Таким образом, своевременная санация цервиковагинальной зоны с нормализацией микробиоценоза на фоне вторичной профилактической вакцинации против ВПЧ может способствовать развитию новой эры в терапии этой патологии. Дальнейшие исследования будут направлены на привлечение большего количества участников и увеличение длительности наблюдения, а также на расширение показаний к вакцинации против ВПЧ путем возможного привлечения пациенток с клиническими формами ПВИ — CIN I и CIN II после адъювантной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):237–242. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242>
Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV, Orudzhova KF. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):237–242 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242>
2. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности. *Гинекология*. 2021;23(2):125–130. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200742>
Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety. *Gynecology*. 2021;23(2):125–130 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200742>
3. Назарова Н.М., Павлович С.В., Аттеева Д.И. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики. *Медицинский совет*. 2019;7:82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-82-86>
Nazarova N.M., Pavlovich S.V., Attioeva D.I. HPV-associated diseases in women and men: principles for diagnosis, treatment, prevention. *Meditsinsky Sovet*. 2019;7:82–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-82-86>
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
5. Виноградова О.П., Епифанова О.В., Андреева Н.А. Цитокиновый профиль при цервикальной интраэпителиальной неоплазии II степени у женщин с папилломавирусной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):21–25. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005121>
Vinogradova OP, Epifanova OV, Andreeva NA. Cytokine profile in grade II cervical intraepithelial neoplasia in women with papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):21–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005121>
6. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017;9(8):229. <https://doi.org/10.3390/v9080229>
7. Malagón T, MacCosham A, Burchell AN, El-Zein M, Tellier PP, Coutlée F, Franco EL; HITCH Study Group. Proportion of Incident Genital Human Papillomavirus Detections not Attributable to Transmission and Potentially Attributable to Latent Infections: Implications for Cervical Cancer Screening. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):365–371. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab985>
8. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионных мето-

- дов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):38–44. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-38-44>
- Zarochentseva NV, Dzhdzhikhkhiya LK, Nabieva VN. Effectiveness of HPV vaccination in preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):38–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-38-44>
9. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, Petrillo M, Plotti F, Lopez S, Casarin J, Serati M, Pinelli C, Valenti G, Bergamini A, Gardella B, Dell'Acqua A, Monti E, Vercellini P, D'ippolito G, Aguzzoli L, Mandato VD, Carunchio P, Carlifante G, Gianella L, Scaffa C, Falcone F, Ferla S, Borghi C, Ditto A, Malzoni M, Giannini A, Salerno MG, Libera V, Contino B, Donfrancesco C, Desiato M, Perrone AM, Dondi G, De Iaco P, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Chiappa V, Ferrero S, Sarpietro G, Matarazzo MG, Cianci A, Bocio S, Ruisi S, Guerrisi R, Brusadelli C, Mosca L, Tinelli R, De Vincenzo R, Zannoni GF, Ferrandina G, Dessole S, Angioli R, Greggi S, Spinillo A, Ghezzi F, Colacurci N, Fischetti M, Carlea A, Zullo F, Muzii L, Scambia G, Benedetti Panici P, Di Donato V. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):717. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040717>
 10. Athanasio A, Bowden S, Paraskevaidi M, Fotopoulou C, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:109–124. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009>
 11. Karena ZV, Faldu PS. A Cross-Sectional Study on Knowledge, Attitude, and Practices Related to Cervical Cancer Screening Among the Nursing Staff in a Tertiary Care Hospital in the Western Region of India. *Cureus*. 2024;16(1):e51566. <https://doi.org/10.7759/cureus.51566>
 12. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8371-z>
 13. 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;365:11161. <https://doi.org/10.1136/bmj.11161>
 14. Zurek Munk-Madsen M, Toft L, Kube T, Richter R, Ostergaard L, Søgaard OS, Tolstrup M, Kaufmann AM. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(4):909–916. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1407896>
 15. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, Plotti F, Angioli R, Muzii L, Benedetti Panici P, Bogani G. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):410. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050410>
 16. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, Cossu A, Dessole S, Sotgiu G, Piana A. Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):45. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010045>
 17. Mariz FC, Bender N, Anantharaman D, Basu P, Bhatla N, Pillai MR, Prabhu PR, Sankaranarayanan R, Eriksson T, Pawlita M, Prager K, Sehr P, Waterboer T, Müller M, Lehtinen M. Peak neutralizing and cross-neutralizing antibody levels to human papillomavirus types 6/16/18/31/33/45/52/58 induced by bivalent and quadrivalent HPV vaccines. *NPJ Vaccines*. 2020 Feb 14;5(1):14. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0165-x>. PMID: 32128255; PMCID: PMC7021830.
 18. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698–702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
 19. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
 20. Bogani G, Raspagliesi F, di Donato V, Brusadelli C, Guerrisi R, Pinelli C, Casarin J, Ghezzi F, Del Fabro A, Ditto A, Simoncini T, Ciavattini A, Sopracordevole F. Spotlight on the role of human papillomavirus vaccines. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):346–350. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.034>
 21. Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Cavallari EN, Palaia I, Perniola G, Ralli M, Sorrenti S, Romeo U, Pernazza A, Pierangeli A, Clementi I, Mingoli A, Cassoni A, Tanzi F, Cuccu I, Recine N, Mancino P, de Vincentiis M, Valentini V, d'Ettorre G, Della Rocca C, Mastroianni CM, Antonelli G, Polimeni A, Muzii L, Palaia I. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):239. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020239>
 22. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *J Virol*. 2000;74(24):11636–11641. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.24.11636-11641.2000>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровиков Игорь Олегович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного обра-

зовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6765-1922>

Горринг Хава Израиловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4039-5700>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor O. Borovikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6765-1922>

Hava I. Gorrin — Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4039-5700>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author