

ВПЧ-ассоциированный цервицит

М.В. Андреева ✉, К.И. Захарова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания шейки матки (ШМ), ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, являются значимой составляющей структуры воспалительных заболеваний органов малого таза и имеют место в формировании различных степеней дисплазий и рака ШМ. В России за последние 15 лет отмечается увеличение доли запущенных случаев рака ШМ. В настоящее время тактика ведения и лечения при выявлении цервицита, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и интраэпителиальной дисплазии ШМ любой степени различна и варьируется от наблюдения, с применением ВПЧ-тестирования и цитологического контроля, до эксцизии и конизации ШМ. Состояние иммунного статуса определяет течение папилломавирусной инфекции, которая может быть временной, латентной или стойкой. В большинстве случаев (70–80%) происходит спонтанная элиминация ВПЧ. Обнаружение ДНК ВПЧ и отсутствие клинических и морфологических изменений указывают на скрытое течение заболевания. Именно комплексное использование результатов клинических данных, морфологических и молекулярно-биологических исследований наиболее перспективно в выявлении очень ранних прогностических маркеров злокачественной патологии ШМ. Это является основанием для дальнейшего поиска патогенетических маркеров прогрессирования предраковых процессов ШМ.

Ключевые слова: цервицит, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки

Для цитирования: Андреева М.В., Захарова К.И. ВПЧ-ассоциированный цервицит. Гинекология. 2022;24(6):539–542. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201957

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

BEST PRACTICE

HPV-associated cervicitis

Margarita V. Andreeva ✉, Kristina I. Zakharova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Cervical inflammatory disease associated with papillomavirus infection is one of the most common inflammatory diseases of the pelvic organs and plays a role in developing cervical dysplasia and cancer. Over the past 15 years, Russia has seen an increase in the proportion of neglected cervical cancer cases. Currently, the management and treatment strategy for cervicitis associated with human papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial dysplasia ranges from monitoring with HPV testing and cytological control to excision and cervical conization. The immune status determines the course of the papillomavirus infection, which may be transient, latent, or persistent. In most cases (70–80%), HPV is eliminated spontaneously. The detection of HPV DNA with clinical and morphological changes indicates a latent course of the disease. The complex use of clinical data and morphological and molecular biological studies results is most promising in identifying early prognostic markers of cervical malignancy. It is the basis for further search for cervical precancer progression pathogenetic markers.

Keywords: cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer

For citation: Andreeva MV, Zakharova KI. HPV-associated cervicitis. Gynecology. 2022;24(6):539–542. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201957

Воспалительные заболевания органов малого таза играют значительную роль в структуре гинекологических заболеваний и являются частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [1]. Среди всех этих заболеваний наиболее важное положение занимают воспалительные процессы шейки матки (ШМ) – цервициты. Высокая распространенность экзо- и эндоцервицитов часто связана с бессимптомностью течения заболевания [2]. Хронический цервицит (ХЦ) может стать причиной не только бесплодия, внутриутробного инфицирования плода во время беременности, послеродовых воспалительных осложнений, невынашивания беременности, преждевременных родов, но и причиной интраэпителиальной дисплазии ШМ, а также рака ШМ (РШМ) [3]. По эпидемиологическим данным, практически 100% заболеваний РШМ связано с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [4]. Актуальность

проблемы лечения и профилактики заболеваний ШМ, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обусловлена прежде всего способностью вируса инициировать злокачественную трансформацию. ПВИ является наиболее распространенным инфекционным заболеванием, передающимся половым путем (ИППП). Так, более 54% сексуально активного населения в течение жизни инфицируются ВПЧ [4]. Именно поэтому вопросу заболеваемости цервицитами, ассоциированными с ВПЧ [5], в последние годы уделяется огромное внимание во многих странах мира. В Российской Федерации заболеваемость инвазивным РШМ значительно выше, чем в странах, где система цитологического скрининга налажена давно и четко функционирует [6]. Цитологический скрининг представляет собой вариант вторичной профилактики инвазивного РШМ [7]. Из этого следует, что выявление патологии ШМ определяется полнотой охвата

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреева Маргарита Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Захарова Кристина Игоревна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: kristinaigorevna2710@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7952-8961

✉ Margarita V. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Kristina I. Zakharova – Graduate Student, Volgograd State Medical University. E-mail: kristinaigorevna2710@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7952-8961

населения профилактическими осмотрами и цитологическим скринингом [8].

Изначально развитие воспаления ШМ обусловлено условно-патогенными аэробными и анаэробными возбудителями, грибами рода *Candida* spp., ИППП [9]. Участие в воспалительном процессе разных инфекционных агентов может привести к хроническому рецидивирующему течению цервицитов. Так, по результатам исследования J. Vuun и соавт. (2018 г.) [10], морфологическое исследование биоптатов ШМ 613 женщин выявило неспецифический ХЦ у 547 (89,2%) [10]. Г.Р. Байрамова и соавт. в своей работе (2019 г.) [11] отметили, что при длительной воспалительной альтерации, спровоцированной рецидивным течением вульвовагинального кандидоза, у 50,6% пациенток развиваются дистрофические изменения эпителия ШМ, диагностируемые как ХЦ [11].

ВПЧ имеет около 100 серотипов и выявляется более чем в 95% случаев предраковых поражений: 75% случаев плоскоклеточных раков и 94% – аденокарцином ШМ [12]. Серотипы ВПЧ по частоте и значимости в связи с развитием предраковых поражений ШМ разделяют на серотипы высокого и низкого онкогенного риска. В результате включения вирусной ДНК в геном клетки-хозяина происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с обязательным сохранением онкогенов E6 и E7 [13]. Существует киназа E2F, которая обеспечивает прохождение клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. В норме данный фермент неактивен и находится в лигированном состоянии с белком – супрессором ретинобластомы (Rb) [13]. Вирусные онкобелки, продуцируемые генами E6 и E7, являются ключевыми факторами развития патологических процессов в клетках, инфицированных ВПЧ. E6 и E7 способны играть важную роль в регуляции пролиферации, апоптоза и других процессов, опосредующих канцерогенез (неоангиогенез, инвазия, воспаление) [14, 15]. Онкобелки E6 и E7 взаимодействуют с генами-супрессорами опухолевого роста p53 и pRB с последующей их инактивацией. Белок E7 ВПЧ при взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к разъединению комплекса E2F-Rb. Надзор за разобщением комплекса E2F-Rb осуществляет белок p16ink4a, не допуская чрезмерной пролиферации клетки, что ведет к постоянному его синтезу. Белок p16ink4a появляется в результате метилирования генов-супрессоров и является отражением генетической нестабильности, что в свою очередь предшествует онкогенной трансформации [16]. Сверхэкспрессия p16ink4a и его аккумуляция в цитоплазме позволяют выявить предраковые состояния и начальные формы РШМ, которые верифицировать другим способом зачастую невозможно [17]. Важным канцерогенным эффектом белков E6 и E7 является инициация генетической нестабильности, причем не только за счет мутаций, но и «эпимутаций», т.е. эпигенетических модификаций генов, приводящих к изменению функционирования генов, задействованных в канцерогенезе [18].

У основной части населения появление ВПЧ-инфекции приходится на последующие несколько лет после первого полового контакта [19], а средний возраст сексуального дебюта у девушек составляет 16 лет. Следует учитывать и то, что наличие барьерного метода контрацепции приходится лишь на 35% сексуально активных женщин. Кроме того, 80–90% случаев инфицирования являются транзитными и не обнаруживаются уже через 1–2 года [19]. Те женщины, у которых ПВИ становится персистирующей, подвергаются риску развития предраковых и раковых заболеваний ШМ. У 94,9% женщин с ИППП выявляется ДНК ВПЧ [20]. Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоцииро-

ванных с ВПЧ, актуальна в связи с колоссальным ростом заболеваемости, резкой контагиозностью и высоким онкогенным действием возбудителя в различных возрастных группах. Частота инфицирования ВПЧ среди 16–29-летних составляет 45–81% [21], но эти цифры не включают субклинические и латентные формы инфекции. Субклинические формы – плоские кондиломы, вирусные цервициты и вагиниты – самая распространенная причина частых обращений к гинекологу с жалобами на дискомфорт в области половых органов, зуд, жжение во влагалище, обильные выделения из половых путей. В большинстве случаев у таких пациенток возникают обострения клинических симптомов цервицита перед каждой менструацией [22]. Латентное течение ПВИ проходит без клинических и морфологических изменений тканей ШМ. У 5–15% пациенток ВПЧ вызывает хроническое воспаление ШМ (ВПЧ-ассоциированный цервицит), реже – вульвы и влагалища. Наиболее часто неблагоприятное течение и исход ПВИ ШМ отмечаются среди женщин с ассоциацией вирусно-бактериальной, вирусно-грибковой инфекцией нижнего отдела генитального тракта. Кроме того, данные ассоциации приводят к затяжному течению заболевания с многочисленными рецидивами. Таким образом, хронические экзо- и эндоцервициты, высокая распространенность ПВИ создают предпосылки для формирования предраковых заболеваний ШМ [23].

ВПЧ является доказанным экзогенным этиопатогенетическим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), а у 15–20% – РШМ, поэтому Международное общество по папилломавирусной инфекции (2017 г.) [24] рассматривает ВПЧ-ассоциированный цервицит как первичный маркер предракового состояния. Частота прогрессии CIN в более высокую степень или инвазивный рак колеблется в широких пределах – от 1,4 до 60%. В настоящее время не существует ни одного метода прогнозирования течения и предиктора длительности CIN у конкретной пациентки. Поэтому терапевтическая тактика должна быть адекватна с самых ранних этапов развития патологии.

По мнению ряда исследователей, ДНК ВПЧ убиквитарная и распространена повсеместно. Вероятность ее выявления в женских гениталиях достаточно высока. Даже ВПЧ высокого канцерогенного риска обычно вызывают умеренные переходящие цитологические изменения и редко ведут к CIN высокой степени или инвазивному раку [25]. Подобная научная дискуссия привела к проблеме отсутствия унифицированного подхода к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных цервицитов в нашей стране.

Практикующие врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительным консервативным лечением и хирургической агрессией. В обоих случаях велик процент тактических ошибок из-за отсутствия новых диагностических технологий и недостаточной эффективности методов выявления цервикальной патологии.

Подобные ошибки в первом случае зачастую влекут прогрессирование, осложнение процесса, возникновение онкологической ятрогенной патологии либо при чрезмерной онконастороженности врача приводят к неоправданному радикализму и трудностям в осуществлении репродуктивного потенциала пациенток.

В идеале скрининговые мероприятия должны наиболее точно и эффективно выявлять женщин с предраковыми поражениями ШМ для возможности проведения ранних вмешательств и предупреждения развития инвазивного рака. На самом деле полезным в отношении профилактики РШМ будет такой скрининг, содержание и временные интервалы

которого приведут к наименьшему риску развития этой патологии до следующего визита к врачу [26].

Необходимо применять и профилактические меры, так как ПВИ – вакциноуправляемая инфекция. В РФ вакцинация против ВПЧ-инфекции осуществляется, но не входит в Национальный календарь прививок. Возлагаются большие надежды со стороны ученых, что в перспективе благодаря повсеместному вакцинированию против ПВИ за счет государства изменится картина заболеваемости ВПЧ-ассоциированных цервицитов и РШМ [27, 28].

В последние годы в научных публикациях все чаще встречаются выводы о необходимости дифференцированного подхода к ведению пациенток с заболеваниями ШМ, ассоциированными с ВПЧ [29]. В настоящее время скрининговые рекомендации основаны на стратегиях, зависящих от возраста, которые и определяют дифференцированный подход к выбору клинической тактики. Они включают в себя систематизацию подхода как к использованию цитологических тестов и ВПЧ-тестированию, так и к последующему ведению пациенток: установлению временных интервалов до следующих скринингов, ведению пациенток с положительными результатами скрининга, установлению необходимого периода наблюдений для возможности снятия больных с учета по высокому риску развития РШМ, определению возраста, в котором женщины не нуждаются в обследовании, определению стратегии ведения пациенток после осуществления хирургического лечения неопластического процесса ШМ [30]. При ВПЧ-ассоциированном цервиците целесообразно осуществление комплексного исследования микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для выявления вирусных инфекций, а также бактериоскопического исследования вагинального мазка для диагностики сопутствующих бактериальных инфекций. Лечение пациенток с ВПЧ-инфекцией должно быть подчинено основным принципам терапии инфекционных больных. Оно должно быть комплексным, этиологическим, патогенетическим, симптоматическим, обоснованным и дифференцированным в соответствии с видом инфекции. В случае выявления сопутствующих генитальных инфекций и нарушения микробиоценоза влагалища необходимо проведение этиотропной терапии согласно клиническим рекомендациям.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

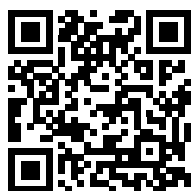
Литература/References

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018;3:64-9 [Aksel EM, Vinogradova NN. Statistics of gynecological malignancies. *Onkoginekologiya*. 2018;3:64-9 (in Russian)].
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. Accessed: 20.01.2021.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
4. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Ссылка активна на 06.05.2021 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Accessed: 06.05.2021 (in Russian)].
5. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. *Гинекология*. 2018;20(5):27-32 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. *Gynecology*. 2018;20(5):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.5.27-32
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;20(3):5-11 [Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Gynecology*. 2018;20(3):5-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.3.5-11
8. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:102-8 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;3:102-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.3.102-108
9. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? *РМЖ*. 2018;26(2-1):19-22 [Dobrokhotova YuE. Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix? *RMZh*. 2018;26(2-1):19-22 (in Russian)].
10. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13606. DOI:10.1097/MD.00000000000013606
11. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):61-7 [Bairamova GR, Baranov II, Ezhova LS, et al. Squamous intraepithelial cervix lesions: possible early diagnostics and management. *Doktor.ru*. 2019;11(166):61-7 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67
12. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-45. DOI:10.1002/ijc.31261

13. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(3):169-80. DOI:10.1002/cncy.22103
14. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(3):212-20. DOI:10.1002/cncy.21800
15. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):881-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0306
16. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch.* 2018;473(5):599-606. DOI:10.1007/s00428-018-2432-z
17. Клинышкова Т.В., Карагюк Т.И., Мозговой С.И., Притыкина Т.В. Особенности экспрессии p16ink4a и метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011;10(2):45-9 [Klinyshkova TV, Karatiuk TI, Mozgovoi SI, Pritykina TV. Osobennosti ekspressii p16ink4a i metabolitov estradiola pri VPCh- assotsirovannykh ploskokletochnykh porazheniiakh sheiki matki. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2011;10(2):45-9 (in Russian)].
18. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):181-6. DOI:10.1001/jamaoncol
19. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология.* 2019;21(3):6-8 [Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology.* 2019;21(3):6-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.3.190595
20. Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, et al. How Human Papillomavirus Replication and Immune Evasion Strategies Take Advantage of the Host DNA Damage Repair Machinery. *Viruses.* 2017;9(12):390. DOI:10.3390/v9120390
21. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
22. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018;7:103-97 [Kononova IN, Kareva EN. Lokal'naiia antibakterial'naia terapiia pri kompleksnom lechenii patsientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;7:103-97 (in Russian)].
23. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017 [Korolenkova LI. Tservikal'nyie intraepitelial'nyie neoplazii i ranniie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaiia kontseptsiiia tservikal'nogo kantserogeneza. Moscow, 2017 (in Russian)].
24. International Papillomavirus Society (IPVS). Available at: <http://ipvsoc.org/>. Accessed: 05.07.2017.
25. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1183.
26. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2017 [Kononova IN. Tservikal'nie intraepitelial'nie neoplazii: prognozirovanie, lechenie, reabilitatsiia: avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. Cheliabinsk, 2017 (in Russian)].
27. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509.
28. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337-47.
29. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Бебнева Т.Н. Борьба с ВПЧ: многие границы единой задачи. *StatusPraesens.* 2018; с. 12 [Radzinskii VE, Ordians IM, Bebneva TN. Bor'ba s VPCh: mnogie granitsy edinoin zadachi. *StatusPraesens.* 2018; p. 12 (in Russian)].
30. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665-79. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30700-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU