

Чернов В.С.<sup>1</sup>, Патлусов Е.П.<sup>1,2</sup>, Абрамова Т.С.<sup>3</sup>,  
Кузнецов П.Л.<sup>1,2</sup>, Юлчурин Р.К.<sup>1</sup>

УДК 618.17  
DOI 10.25694/URMJ.2019.04.27

## Папилломавирусная инфекция: обзор современной литературы

1 — 5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Екатеринбург, 2 — ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург, МБУ ЦГБ № 7, г. Екатеринбург

Chernov V. S., Patlusov E.P., Abramova T.S., Kuznetsov P.L. Yulchurin R.K.

## Papillomavirus infection: a review of modern literature

### Резюме

В обзоре освещены вопросы современного подхода к инфекции вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ). Приведены современные данные по заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в мире и России. Обобщены международные данные по проблеме ранней клинической диагностики папилломавирусной инфекции. Отдельно представлена информация, характеризующая возможности профилактики ВПЧ-инфекции в России и за рубежом.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинация, аногенитальные бородавки, кондиломы

### Summary

The review highlights the issues of the modern approach to infection caused by human papilloma virus (HPV). Modern data on the incidence of HPV - associated diseases in the world and Russia are presented. International data on the problem of early clinical diagnosis of papillomavirus infection are summarized. Separately, the information characterizing the possibilities of preventing HPV infection in Russia and abroad is presented.

**Key words:** human papillomavirus, cervical cancer, vaccination, anogenital warts, warts

### Введение

В начале XXI века немецкий вирусолог Харалд цур Хаузен был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии, награда была присуждена ученому в знак признания его заслуг в области многолетнего изучения папилломавирусов и их связи с онкопатологией. В настоящее время отсутствует единая согласованность в тактике ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Данное заболевание находится на стыке нескольких специальностей, клиническими проявлениями и исходами ВПЧ занимаются специалисты различного профиля. В частности лечением аногенитальных бородавок занимаются дерматовенерологи, урологи, проктологи; исходами ВПЧ-инфекции в гинекологии – онкологи и гинекологи. Каждый из специалистов рассматривает проблему ПВИ под своим углом зрения. Совсем неосвещенным остается вопрос тактики действий в отношении пациентов с персистирующей ВПЧ-инфекцией, до момента появления клинических проявлений.

**Цель.** Проанализировать современные представления о папилломавирусной инфекции, обобщить международные данные по проблеме ранней клинической диагностики ВПЧ-инфекции и охарактеризовать возможности

ее профилактики в России и за рубежом на основе литературного обзора.

Эпидемиология.

ВПЧ – единственная группа вирусов, с доказанным онкогенным действием на эпителий человека в естественных условиях. [9]

Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к роду А семейства Papovaviridae, представляет собой безоболочечный вирус, содержащий двуцепочечную кольцевую ДНК размером примерно 8000 пар оснований.

По разным данным, инфицированность ВПЧ у женщин в мире колеблется от 2 до 20%, а число женщин, когда-либо в своей жизни имевших контакт с ВПЧ, составляет более 50% от числа сексуально активных женщин. Персистенция ВПЧ является важнейшим этиологическим фактором в развитии рака шейки матки. На сегодняшний день открыто 198 штаммов вируса папилломы человека (общее их число по оценкам достигает более четырехсот), которые классифицируются на группы высокого и низкого онкогенного риска в соответствии с их потенциалом индуцировать рак. Примерно полсотни штаммов инфицирует половой тракт. Международное агентство по изучению рака выделяет 13 типов ВПЧ вы-

сокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), которые могут потенцировать развитие рака и предраковых поражений различной локализации. [8,12,15,34,46].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире около 630 млн. человек заражено ВПЧ. Более 75% женщин фертильного возраста поражается этим вирусом хотя бы один раз в своей жизни. Уже через 2 года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными ВПЧ [13,18].

Источником инфекции является больной человек, или вирусоноситель. Ведущий механизм передачи ВПЧ – контактный, основной путь передачи – половой (генитально-генитальный, орально-генитальный, мануально-генитальный), с возможной передачей и при непосредственном прикосновении (кожный контакт) [22, 32, 40].

Возможность инфицирования при однократном половом контакте приближается к 80 %, особенно у девочек, не достигших половой зрелости [2,22].

С инфицированием гениталий ВПЧ связано практически 100% рака шейки матки. Известно около сорока типов ВПЧ, которые могут инфицировать область гениталий мужчин и женщин, в том числе кожу пениса, вульву (область вне влагалища), анус и прямую кишку. Два генотипа высокого онкогенного риска (ВПЧ типов 16 и 18) являются причиной значительной доли связанных с ВПЧ видов рака гениталий и прямой кишки. Два генотипа низкой степени риска (ВПЧ типов 6 и 11) вызывают большую часть случаев цервикальной дисплазии (т. е. клеточных аномалий), выявляемых программами скрининга населения, и более 90% остроконечных кондилом. Пик заболеваемости ВПЧ-инфекцией, наблюдается в возрастной группе от 16 до 20 лет. ВПЧ-инфекция склонна к спонтанной элиминации, однако при длительной персистенции она может привести к предраковым состояниям шейки матки [3,20,24,28,38,43,47].

В клиническом течении преобладает вариант латентной инфекции, который может продолжаться длительно. При персистенции более 1 года (особенно ВПЧ 16 и 18 типов), реализация онкогенных свойств возбудителя становится более вероятной [1,42].

По данным ряда авторов, часто наблюдаются сочетания двух и более типов ВПЧ. Так по результатам исследования (Бари, Италия, 2012-2018г.) почти 3 тыс. мазков из цервикального канала на наличие ДНК ВПЧ - 47,65% были ВПЧ-позитивными и среди них 51,14% показали ассоциацию нескольких типов ВПЧ (mHPVs). В среднем число mHPVs было 2 (реже 3). Чаще других выявлялись: 42 (9,97%), 16 (8,92%), 53 (7,23%) и 31 (7,16%) типы ВПЧ. Каждый обнаруженный тип ВПЧ был вовлечен в mHPV более чем в 50% случаев. Статистический анализ показал значительные ассоциации для всех типов ВПЧ, за исключением 33, 43, 51, 58 и 82 типов ВПЧ. Основное количество значимых парных ассоциаций было обнаружено для типов 42 и 70. Оценка клинического воздействия отдельных комбинаций ВПЧ требует дополнительного изучения [31].

При оценке клинических проявлений ВПЧ-

инфекции, необходимо рассматривать уровень заболеваемости аногенитальными бородавками (АБ), как ВПЧ-индикаторным заболеванием. Так в структуре инфекций передающихся половым путем (ИППП) на территории Москвы заболеваемость АБ с 2003г. выросла почти в 2,5 раза - до 25,7% в 2015г. (максимум составлял 31% в 2014г.). Наибольшая доля АБ среди ИППП отмечалась в возрастных группах: 15-17 лет (до 59,8% в 2012г.) и 18-29 лет (до 37,3% в 2014г.). В структуре ИППП по Москве АБ обошли сифилис, гонорею, трихомониаз и хламидиоз и перешли с пятого (2003г.) на первое место (2015г.) [6].

Злокачественные новообразования шейки матки занимают первое место в онкогинекологической патологии у женщин в возрасте до 30 лет (27,9 %), что является следствием высокой инфицированности женщин ВПЧ в подростковом возрасте, когда эпителий шейки матки особенно восприимчив к инфекции. ВПЧ-позитивные женщины фертильного возраста относятся к группе риска по наличию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Им показано комплексное обследование, включающее кольпоскопический, молекулярно-биологический, цитологический и гистологический (при наличии показаний) и иммунологический методы исследования [17].

В настоящее время разработано множество клинических рекомендаций и протоколов по ведению пациентов с раком шейки матки и/или аногенитальными бородавками. При этом, нет четкого понимания тактики действий, при получении положительных результатов исследований на ДНК папилломавируса, в отсутствии клинических проявлений.

Большинство женщин, после проведения скрининга на наличие ВПЧ, даже при получении положительных результатов на инфицированность штаммами высокого онкогенного риска, не информируются в полной мере о дальнейшей тактике обследования и лечения. Медицинские работники должны являться надежными источниками информации о ПВИ. Женщины должны быть проинформированы о недостатках и преимуществах скрининга, о прогнозе заболевания, возможных осложнениях, риске инфицирования половых партнеров. Необходимо привлечь внимание женщины к вопросу репродуктивного здоровья, подчеркнуть важность регулярного посещения гинеколога, информировать о методах специфической и неспецифической профилактики. Стоит также подчеркнуть, что ВПЧ часто инфицированы оба половых партнера [52].

Большая степень инфицированности ВПЧ в среде сексуально активных полигамных мужчин и женщин – важный фактор распространения инфекции среди населения в целом, а отсутствие профилактических программ скрининга и вакцинации неизбежно приводит к увеличению частоты онкопатологии. При заболеваниях, передаваемых половым путем, таких как ПВИ, популяционный иммунитет определяется контактно-заразностью возбудителя, длительностью инфекционного процесса и половой активностью, которая варьируется у разных групп населения [8, 25].

Иммунологические особенности папилломавирусной инфекции

Затрудняет диагностику ВПЧ-инфекции отсутствие цитопатических свойств и виремии, топография очага поражения, обусловленная тропизмом ВПЧ к базальным эпидермоцитам, способность синтезировать им белков к инактивации и нейтрализации противовирусной активности интерферона и факторов ее регуляции, особенно на раннем доклиническом этапе, а так же в периоде ликвидации манифестных проявлений заболевания на фоне терапии. Данные свойства возбудителя определяют недостаточную информативность способов первичной диагностики и мониторинга заболевания, а так же объясняется недостаточная эффективность традиционных методов его терапии [10].

Вследствие особенностей жизненного цикла вируса, эффективный иммунологический ответ на ВПЧ-инфекцию затруднен. Возбудитель строго эпителиотропен, поражает клетки эпителия эктодермального происхождения. Вирус не обладает цитопатическим действием в отношении кератиноцитов, в которых происходит его размножение, и не инфицирует эпидермальные антигенпрезентирующие клетки. Отсутствие фазы виремии, исключает возможность полноценного системного иммунного ответа [19, 49].

По данным ряда авторов, инфицированность ВПЧ из группы высокого канцерогенного риска ведет к разнонаправленным изменениям гуморального иммунитета (в виде повышения уровней IL2, IL8, IgA, снижения уровня IL4, IL10 TNF- $\alpha$  в цервикальной слизи) [16].

Иммунный статус индивидуума служит основой, формирующей разрешающие условия для персистенции папилломавирусов [11, 37].

Местные нарушения антигенпрезентирующей способности эпителия цервикального канала возникающие в исходе диспластических изменений, сопровождаются изменениями активности клеточного иммунитета, таких как активация Т-лимфоцитов. Установлено, что цитотоксическое действие Т-лимфоцитов направлено на разрушение клеток CIN III, презентующих белки E6 и E7 папилломавируса 16 типа [23].

В настоящее время активно изучается механизм миграции в очаг ВПЧ-инфекции макрофагов и других эффекторных клеток. Данные о роли гуморального звена иммунитета в противостоянии организма папилломавирусной инфекции противоречивы. В реальной врачебной практике наиболее часто используется оценка уровней общих иммуноглобулинов, однако наиболее информативно определение антител, специфичных по отношению к ВПЧ, так как имеются данные о значимом повышении по сравнению с нормой содержания IgA и IgG к белкам ВПЧ 16 типа у пациенток с CIN. Таким образом, ПВИ затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровне [23].

Феномен резистентности ВПЧ-инфицированных клеток к действию интерферона исследовался детально M. Nees и соавторы. Исследователи пришли к выводу, что это явление напрямую зависит от уровня синтеза онко-

белка E7. Ученые установили, что белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, уничтожая все усилия интерферонотерапии. Обнаружена способность онкобелка E7 внутриклеточно инактивировать IRF (interferon regulatory factor – фактор регуляции активности интерферона). IRF, являясь внутриклеточным фактором транскрипции, активируется в клетках при действии на них интерферонов и «включает» транскрипцию генов, которые кодируют синтез противовирусных белков [10].

В последнее десятилетие особое место в иммунологических исследованиях занимает изучение регуляторных супрессорных Т-клеток (Treg). Сравнительно недавно было обнаружено, что в крови ВПЧ позитивных пациенток с CIN III или раком шейки матки возрастает количество Treg-клеток [11].

С ответом на инфекцию и манифестацией заболевания может быть ассоциирован функциональный полиморфизм генов, кодирующих рецепторы врожденного иммунитета, которые играют ключевую роль в предрасположенности и тяжести инфекционного процесса. Тооллике рецепторы (TLR) являются предметом активного изучения как в норме, так и при различных патологиях. В последние годы ведутся работы по поиску ассоциации аллельных полиморфизмов в генах TLR с патологическими состояниями на уровне слизистых оболочек, в том числе при заболеваниях урогенитального тракта. С другой стороны, установлено, что для элиминации ВПЧ важен баланс между Т-хелперными путями иммунного ответа, на который может влиять способность ВПЧ усиливать продукцию иммуносупрессорного IL-10 [7].

Согласно международным данным иммуносупрессия у инфицированных ВПЧ женщин относится к вероятным кофакторам развития рака шейки матки [27].

У женщин с нормальной иммунной системой рак шейки матки развивается за 15-20 лет. С этим можно связать тот факт, что у женщин первый пик заболеваемости данной патологией приходится на возрастную группу 35-39 лет. У женщин с ослабленной иммунной системой, например с ВИЧ-инфекцией, в отсутствие терапии, на его развитие может потребоваться лишь 5-10 лет [51].

Имеются данные о том, что одновременное поражение папилломавирусами половых путей, включающее вульву, влагалище и шейку матки, оценивается как основной фактор риска распространенной анальной ВПЧ - инфекции [36].

Рядом авторов было показано, что у женщин с бесплодием частота носительства ВПЧ высокого онкогенного риска, а также аномальных цитологических результатов выше, чем в общей популяции. В частности, по результатам исследования L.D. Zhang с соавт. (2007г.) установлено, что уровень инфицированности папилломавирусами у бесплодных пациенток составил 25,38%, тогда как в контрольной группе – 11,33% [4,14].

Полной элиминации ВПЧ из организма человека достичь невозможно в связи с отсутствием этнотропных противовирусных препаратов, действующих на возбуди-

теля. Вследствие этого основной задачей терапии является лечение клинических и субклинических форм и устранение условий, приводящих к манифестации инфекции [5].

#### Вакцинопрофилактика

Вакцины против вируса папилломы человека рекомендуются всем девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет. Во всем мире к 2017 году были вакцинированы более 72 миллионов девочек и женщин [28, 30, 35, 41, 48].

В течение 8 лет после введения вакцины в США, распространенность четырех вакцинных типов ВПЧ (6, 11, 16 и 18) в цервикагинальных образцах снизилась на 71% среди женщин в возрасте 14-19 лет и на 61% среди женщин в возрасте 20-24 лет по сравнению с периодом предшествующим вакцинации. Статистически значимого снижения указанных типов папилломавирусов среди женщин в возрасте 25-29 или 30-34 лет не наблюдалось. Если рассматривать результаты исследования по годам после вакцинации, то в течение 4 лет после введения вакцины против ВПЧ наблюдалось снижение инфицированности на 56% среди 14-19-летних девочек. В последующем, в течение 6 лет после введения вакцины, в дополнение к снижению в группе девушек 14-19 лет, наблюдалось снижение на 34% у 20-24-летних. В ходе анализа спустя 8 лет, после вакцинации было отмечено более значительное сокращение как среди 14-19-летних, так и среди 20-24-летних по сравнению с предыдущими анализами, что согласуется с увеличением охвата вакцинацией в этих возрастных группах. Причем, при обследовании инфицированности ВПЧ мужчин, тех же возрастных групп, также отмечается улучшение показателей, что можно связать с эффективной вакцинацией женщин [45].

Даже при относительно низких показателях охвата вакцинацией в Соединенных Штатах, уже видны преимущества от первичной профилактики с точки зрения сокращения показателей инфицирования ВПЧ и ранней заболеваемости раком шейки матки. Благодаря коллективному иммунитету для людей, еще не охваченных вакцинацией, и внедрению новых вакцин, которые включают в себя больше типов ВПЧ, предполагается, что в недалеком будущем нынешние и следующие поколения девочек-подростков будут в значительной степени избавлены от рака шейки матки [50].

Проблема остается актуальной для сотен миллионов женщин, которые уже вышли из возраста вакцинации, и без скрининга и профилактического лечения около 19 миллионов человек умрут от рака шейки матки в течение следующих 40 лет. Известно, что успешные методы, используемые для снижения заболеваемости в странах с высоким уровнем дохода (мазок Папаниколау, кольпоскопия, биопсия), недоступны большинству населения в странах с низким уровнем дохода [50].

Из-за преимуществ популяционного иммунитета вакцинация даже 70% 12-летних девочек значительно сокращает вероятность развития рака шейки матки, при этом такая программа экономически целесообразна. При этом вакцинация мальчиков незначительно повлияет на уменьшение вероятности развития рака шейки матки,

значительно повысив стоимость программ вакцинопрофилактики [29, 44].

Вакцины против ВПЧ-инфекции продемонстрировали не только замечательную эффективность против персистирующей инфекции и заболеваний ассоциированных с вакцинными штаммами (16 и 18), но и определенную эффективность против некоторых генетически связанных (31 и 45), не включенных в вакцину генотипов. Вакцины различаются по степени перекрестной защиты от этих не вакцинных генотипов. Отсутствуют данные, подтверждающие роль нейтрализующих антител в неспецифической защите, и данные о стойкой сероконверсии в отношении этих невакцинных генотипов [26, 33].

В настоящее время наблюдается рост числа военнослужащих – женщин, проходящих военную службу в силовых ведомствах. По данным недавних исследований, среди них наблюдается значительный уровень инфицированности ВПЧ, в том числе высокого онкогенного риска. Это, в свою очередь, определяет необходимость расширения спектра мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья женщин, в условиях воздействия неблагоприятных факторов военной службы [21].

## Заключение

По словам В.И. Покровского, все заболевания имеют инфекционную природу. Несмотря на успехи системы здравоохранения в вопросах профилактики папилломавирусной инфекции, доступность программ вакцинации против ВПЧ-инфекции в нашей стране остается на низком уровне. Только в ряде регионов и субъектов Российской Федерации осуществлены проекты вакцинопрофилактики ПВИ среди ограниченных групп населения (дети – воспитанники интернатов, младшие школьники). Обобщая вышеизложенные данные можно выделить несколько перспективных направлений в изучении ВПЧ-инфекции, таких как изучение иммунологических особенностей, вопросов коинфицированности с другими вирусными инфекциями, влияние ВПЧ на фертильность, вопросы напряженности иммунитета после вакцинации.

В целях выполнения майских указов Президента Российской Федерации об увеличении продолжительности жизни граждан нашей страны осуществляется проект производства квадριвалентной вакцины Гардасил на территории России.

Актуальность темы папилломавирусной инфекции ставит перед исследователями новые диагностические цели и указывает направление дальнейшей научной деятельности в поиске ответов на поставленные вопросы.■

*Чернов Вячеслав Сергеевич, подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», член Евро-Азиатского общества инфекционистов; Патлулов Евгений Павлович, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский*

университет» Минздрава России, член Евро-Азиатского общества инфекционистов; **Абрамова Т.С.**, врач клинической лабораторной диагностики МБУ ЦГБ № 7, г. Екатеринбург, **Кузнецов Павел Леонидович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский универси-

тет» Минздрава России, член Евро-Азиатского общества инфекционистов; **Юлчури Равиль Камилевич**, врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», Автор, ответственный за переписку — **Чернов Вячеслав Сергеевич**, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10, Телефон: 8(343)231-93-28, 8(919)397-64-38

## Литература:

1. Акберова Д.Р., Батыршина С.В. Папилломавирусная инфекция: современная диагностика и терапия. *Практическая медицина*. № 9 (65) декабрь 2012 г. с. 168-169.
2. Бабанов С.А., Агаркова И.А., Современные возможности фармакотерапии папилломавирусной инфекции. *Consilium Medicum*. 2015; 07: с. 44-49.
3. Е.В. Бахидзе, П.И. Ковчур, А.В. Ястребова. Роль цитологического и вирусологического исследований при вторичной профилактике рака шейки матки. *Инфекция и иммунитет*. 2014, Т. 4, №2. С. 148-154.
4. Башмакова Н.В., Осипенко А.А., Лисовская Т.В., Макутина В.А. Классические и новые аспекты папилломавирусной инфекции: ее влияние на репродуктивную функцию. *Акушерство и гинекология*. 2017; 9: 28-33.
5. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.Г. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: с. 122-128.
6. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Карпин А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Халдин А.А., Жукова О.В., Исаева Д.Р., Скворцова А.И. ВПЧ-ассоциированные заболевания в структуре онкогинекологической патологии и инфекций, передаваемых половым путем, в Москве и России. *Инфекция и иммунитет*, 2017, Т. 7, №4. С. 359-366.
7. Гумилевская О.П., Киселева Т.С., Риттер М.А., Цыган В.Н. Роль аллельного полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета в персистенции вируса папилломы человека. *Журнал инфектологии*. Том 8, № 4, 2016. С. 46-49.
8. Зуева А.Г. Характеристика онкогинекологической патологии, обусловленной папилломавирусами, у ВИЧ-инфицированных женщин.: дис... канд. мед. наук: 14.01.09 / Зуева Анна Григорьевна // Москва., 2018. 114 с.
9. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23 (1) с. 68-74.
10. Ключарева С. В., Ядыкин А.А. Проблемы лечения папилломавирусной инфекции и пути решения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010, № 5. с. 9-18.
11. Ковчур П.И., Бахидзе Е.В., Ястребова А.В. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения. *Инфекция и иммунитет*. 2014, Т. 4, № 2, с. 173-180.
12. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю. В., Астратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине*. 2016; том 3, №1. с. 66-78.
13. Левончук Е.А., Яхницкий Г.Г. Папилломавирусная инфекция: лечение и профилактика. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье* № 2-2013. С. 49-53.
14. Лисовская Т.В., Мальгина Г.Б., Переплетина Т.А., Данькова И.В., Киреев Д.Е. Рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии у пациентки с хроническим гепатитом С. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 12 с. 148-52.
15. Малахов И.С., Аль-Шехадат Р.И., Духовлинов И.В., Симбирцев А.С. Создание иммуногена против вируса папилломы человека на основе химерного рекомбинантного белка L2E2. *Инфекция и иммунитет*. 2016, Т. 6, № 4, с. 345-352.
16. Маркеева Д.А. Анализ цитокинового профиля секрета урогенитального тракта женщин и мужчин из семейных пар с ВПЧ ВКР/ Маркеева Д.А., Байсакалова Е.Д. // Южно-Уральский медицинский журнал, № 3 -2017. С. 20-24.
17. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки: методы профилактики. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014.-N 4.-С.140-143.
18. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013; 05: с. 7-12.
19. Репин И. В., Хлынова С. А., Черняева Е. В. Опыт применения препаратов интерферона в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин. *Доктор.Ру. Специальный выпуск* № 1 (5) – 2014. с. 33-41.
20. Чирский В.С., Еришов В.А., Вязовая А.А., Нарвская О.В., Лялина Л.В. Цервикальная неоплазия и вирусная нагрузка ВПЧ 16 генотипа. *Инфекция и иммунитет*. 2014, Т. 4, № 2, с. 192-196.
21. Шмидт А.А., Алиева М.Т., Иванова Л.В., Молчанов

- О.В., Роль вакцинопрофилактики рака шейки матки у женщин-военнослужащих. Военно-медицинский журнал. том CCCXXXVI. № 6, июнь 2015, с. 30-33.
22. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федеральные клинические рекомендации/ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. - М.: ПедиатрЪ, 2016. - 40 с.
  23. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин (эпидемиология, клинко-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика): информационно-методическое пособие / Е.В. Фоляк, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров, А.В. Якимова, В.Р. Мухамедшина, А.В. Усова. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2010 – 88 с.
  24. Подготовка к внедрению вакцин против вируса папилломы человека: руководство для стран по разработке политики и программ. © Всемирная организация здравоохранения, 2007 год.
  25. *Baussano I., Lazzarato F., Ronco G., Lehtinen M., Dillner J. Different Challenges in Eliminating HPV16 Compared to Other Types: A Modeling Study. The Journal of Infectious Diseases. Volume 216, Issue 3, 1 August 2017, Pages 336–344.*
  26. *Bissett S. L., Godi A., Jit M., Beddows S. Seropositivity to non-vaccine incorporated genotypes induced by the bivalent and quadrivalent HPV vaccines: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. Volume 35, Issue 32, 13 July 2017, Pages 3922-3929. Doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.028.*
  27. *Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M., Serrano B., Valencia S. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2016- 02-25.*
  28. *Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019.*
  29. *Burton A. Who should get HPV shots? The Journal of Infectious Diseases, December 1, 2004; Volume 4, Issue 12, Pages 718, DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01220-4.*
  30. *De Oliveira C. M., T G Fregnani J. H., Villa L. L. HPV Vaccine: Updates and Highlights. Acta Cytological 14: 2019 Mar Pages 1-10. Doi:10.1159/000497617.*
  31. *Del Prete R., Ronga L., Magrone R., Addati G., Abbasciano A. et al. Epidemiological evaluation of human papillomavirus genotypes and their associations in multiple infections. Epidemiology and Infection 147: Jan; 2019. doi:10.1017/S0950268818003539.*
  32. *Emmett S., Boros S., Whiteman D.C., Porceddu S.Y., Panizza B.J., Antonsson A. Sexual behaviour, HPV status and p16INK4a expression in oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinomas: a case-case comparison study. Journal of General Virology 99: 30 April 2018, Pages 783-789, doi: 10.1099/jgv.0.001069.*
  33. *Godi A., Bissett S.L., Miller E., Beddows S. Relationship between Humoral Immune Responses against HPV16, HPV18, HPV31 and HPV45 in 12-15 Year Old Girls Receiving Cervarix® or Gardasil® Vaccine. Plos ONE. DOI:10.1371/journal.pone.0140926 October 23, 2015.*
  34. *Godi A., Bissett S. L., Miller E., Beddows S. Impact of naturally occurring variation in the human papillomavirus (HPV) 33 capsid proteins on recognition by vaccine-induced cross-neutralizing antibodies. Journal of General Virology 98: 08 July 2017. Pages 1755-1761. doi: 10.1099/jgv.0.000829.*
  35. *Hall M. T., Smith M. A., Lew J.-B., O'Hallahan J., Fentiman G. et al. The combined impact of implementing HPV immunisation and primary HPV screening in New Zealand: Transitional and long-term benefits, costs and resource utilisation implications. Gynecologic Oncology 152(3): 2019 Mar; Pages 472-479.*
  36. *Heard I., Poizot-Martin I., Potard V., Etienney I., Crenn-Hebert C., Moore C., Touraine P., Cubie H., Costagliola D. Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the Combination Antiretroviral Therapy Era. The Journal of Infectious Diseases, Volume 213, Issue 9, 1 May 2016. Pages 1455–1461.*
  37. *Konopnicki D., Manigart Y., Gilles C., Barlow P., de Marchin J., Feoli F., Larsimont D., Delforge M., De Wit S., Clumeck N. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. The Journal of Infectious Diseases, 05 Mar 2013, 207(11):Pages 1723-1729.*
  38. *Kudo R., Yamaguchi M., Sekine M., Adachi S., Ueda Y., Miyagi E., Hara M., Hanley S.J.B., Enomoto T. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection. The Journal of Infectious Diseases. 2018.*
  39. *MacLaughlin K. L., Jacobson R. M., Breitkopf C. R., Wilson P M., Jacobson D. J. et al. Trends Over Time in Pap and Pap-HPV Cotesting for Cervical Cancer Screening. J Womens Health (Larchmt) 2019 Feb 7; 28(2):244-249. Epub 2019 Jan 7. Doi:10.1089/jwh.2018.7380.*
  40. *Malagón T., Louvanto K., Wissing M., Burchell A.N., Tellier P-P, El-Zein M., et al. Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. The Journal of Infectious Diseases, March 01, 2019; Volume 19, Issue 3, Pages 317-326, DOI:10.1016/S1473-3099(18)30655-8.*
  41. *Malagón T., Drolet M., Boily M-C., Franco E. L., Jit M., Brisson J., et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Infectious Diseases, October 01, 2012; Volume 12, Issue 10, Pages 781-789, DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.*
  42. *Marongiu L., Godi A., Parry J. V, Beddows S.*

- Human Papillomavirus 16, 18, 31 and 45 viral load, integration and methylation status stratified by cervical disease stage. BMC Cancer 2014; 14: Pages 8-13. doi:10.1186/1471-2407-14-384.*
43. Meites E., Kempe A., Markowitz L.E. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report. December 16, 2016 / 65(49); Pages 1405–1408.*
  44. Namujju P. B., Waterboer T., Banura C., Muwonge R., Mbidde E. K., et al. Risk of seropositivity to multiple oncogenic human papillomavirus types among human immunodeficiency virus-positive and -negative Ugandan women. *Journal of General Virology 92: 01 December 2011, Pages 2776–2783, doi: 10.1099/vir.0.035923-0.*
  45. Oliver S.E., Unger E.R., Lewis R., McDaniel D., Gargano J.W., Steinau M., Markowitz L.E. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003–2014. *The Journal of Infectious Diseases, Volume 216, Issue 5, 1 September 2017, Pages 594–603.*
  46. Rocha-Brischiliari SC., Gimenes F., de Abreu AL. et al. Risk factors for cervical HPV infection and genotypes distribution in HIV-infected South Brazilian women. *Infect Agent Cancer. 2014 Feb 11; 9(1):6. doi: 10.1186/1750-9378-9-6.*
  47. Sadoh A. E., Okonkwo C., Nwaneri D. U., Ogboghodo B. C., Eregiea C. et al. Effect of Peer Education on Knowledge of Human Papilloma Virus and Cervical Cancer among Female Adolescent Students in Benin City, Nigeria. *Annals of Global Health 84(1): 2018 Apr 30; Pages 121-128.*
  48. Scheller N.M., Pasternak B., Mølgaard-Nielsen D., Svanström H., Hviid A.. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine. March 30, 2017; 376: Pages 1223-1233 DOI: 10.1056/NEJMoa1612296*
  49. Surviladze Z., Sterkand R. T., Ozbun M.A. Interaction of human papillomavirus type 16 particles with heparan sulfate and syndecan-1 molecules in the keratinocyte extracellular matrix plays an active role in infection. *Journal of General Virology 96: 01 August 2015, Pages 2232-2241, doi: 10.1099/vir.0.000147.*
  50. Tsu V., Jerónimo J. Saving the World's Women from Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine. June 30, 374: Pages 2509-2511. DOI: 10.1056/NEJMp1604113*
  51. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: inform bulletin [Электронный ресурс]. – World Health Organization, 2018. –URL: [http:// www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer.](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
  52. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports /June 5, 2015. Vol. 64 / No. 3. P. -140.*