

# ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

И.И. Куценко, И.О. Боровиков\*, О.В. Томина, Х.И. Горринг, В.П. Булгакова,  
О.И. Боровикова

*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.** Актуальность проблемы связана с отсутствием действенных методов вторичной профилактики ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки. В настоящее время единственным доказанным методом лечения неопластических процессов нижнего отдела гениталий является деструктивная терапия, при этом даже после такого лечения частота рецидивов вирусной инфекции достаточно высока. В мире сейчас активно дискутируется вопрос о профилактической роли вакцины против ВПЧ на фоне уже имеющегося поражения шейки матки, но эти данные разрознены и противоречивы. В настоящем исследовании проведен анализ имеющиеся научных публикаций, посвященных оценке эффективности вакцинации против вируса папилломы человека в качестве вторичной профилактики связанной с ним патологии шейки матки.

**Цель исследования** — оценить фактические данные об эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека у пациентов, получавших деструктивную терапию цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

**Методы.** Проведен анализ данных научной литературы за 10 лет, посвященных эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) для снижения риска рецидива предраковой патологии шейки матки в виде цервикальных неоплазий. Результаты были представлены в виде разницы средних или объединенных соотношений шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Review Manager (Computer program, Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020).

**Результаты.** Тринадцать русско- и англоязычных исследований были определены для окончательного анализа. В целом были включены 21 702 пациентки с дисплазией шейки матки: 5941 (27,4 %) получила периоперационную вакцину против ВПЧ, в то время как 15 761 (72,6 %) прошла только хирургическое лечение. Рецидивы CIN I (легкая степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии) (ОШ 0,45, 95 % ДИ от 0,27 до 0,73;  $p = 0,001$ ), CIN II (средняя степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии) (ОШ 0,33, 95 % ДИ от 0,20 до 0,52;  $p < 0,0001$ ) были ниже у вакцинированных, чем в невакцинированной группе.

**Заключение.** Адъювантная вакцинация против ВПЧ связана со снижением риска рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы пролить больше света на роль вакцинации против вируса папилломы человека в качестве вторичной профилактики ассоциированных с ним поражений.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вакцинация против ВПЧ, адъювантная терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Куценко И.И., Боровиков И.О., Томина О.В., Горринг Х.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Вакцинация против вируса папилломы человека после адъювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 103–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120>

Поступила 02.01.2022

Принята после доработки 06.04.2022

Опубликована 28.06.2022

## HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION FOLLOWING ADJUVANT THERAPY FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov\*, Oksana V. Tomina, Hava I. Gorrington, Vera P. Bulgakova, Olga I. Borovikova

*Kuban State Medical University*

*Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** The relevance of the problem is supported by the lack of effective secondary prevention measures against human papillomavirus (HPV)-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. The only currently verified treatment for lower genital neoplasia is destructive therapy, with the recurrence rate of viral infection remaining quite high even after such interventions. The preventive role of HPV vaccine at pre-existing cervical lesions is actively debated worldwide, but the evidence remains scattered and contradictory. The present study surveys the scientific publications available that evaluate the efficacy of human papillomavirus vaccination as a secondary prevention measure against related cervical pathology.

**Objectives.** An evidence survey on the efficacy of adjuvant vaccination against human papillomavirus in patients undergoing destructive therapy for cervical intraepithelial neoplasia.

**Methods.** We have conducted a 10 year-depth review of scientific literature on the adjuvant human papillomavirus (HPV) vaccination efficacy for reducing the recurrence risk of precancerous cervical neoplasia. The results are presented in form of the difference of mean or pooled 95% confidence-interval odds ratios (OR; 95% CI). Statistical analyses were conducted with Review Manager v. 5.4 (The Cochrane Collaboration, 2020).

**Results.** Thirteen Russian- and English-language studies were selected for final analysis. A total of 21,702 cervical dysplasia patients were included: 5,941 (27.4%) received a perioperative HPV vaccine, while 15,761 (72.6%) only had surgical treatment. Recurrences of CIN I (mild cervical intraepithelial neoplasia; OR 0.45, 95% CI 0.27–0.73;  $p = 0.001$ ) and CIN II (moderate cervical intraepithelial neoplasia; OR 0.33, 95% CI 0.20–0.52;  $p < 0.0001$ ) were lower in the vaccinated vs. unvaccinated cohort.

**Conclusion.** Adjuvant HPV vaccination associates with a lower risk of recurrence in cervical intraepithelial neoplasia. Further research is necessary to shed more light on the role of human papillomavirus vaccination as a secondary prevention measure against its associated lesions.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, HPV vaccination, adjuvant therapy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Tomina O.V., Gorrington Kh.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Vaccination against human papillomavirus after adjuvant therapy of cervical in-

traepithelial neoplasia. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 103–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120>

Received 01.02.2022

Adopted after revision 06.04.2022

Published 28.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, — около 80% женщин подвергаются его воздействию на протяжении своей жизни [1]. Несмотря на активную циркуляцию генотипов ВПЧ, у большинства женщин развивается бессимптомная инфекция, без каких-либо клинических или гистологических признаков [2]. Однако персистирующая инфекция ВПЧ может вызвать неинвазивный и инвазивный рак [3].

Профилактические вакцины против вируса папилломы человека считаются наиболее успешной и экономически эффективной мерой первичной профилактики такого общественно значимого заболевания, как рак шейки матки [4, 5]. В 2006 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило первую вакцину против ВПЧ, предназначенную для предотвращения рака, связанного с ВПЧ. Вакцины состоят из неинфекционных, ВПЧ-подобных частиц, которые вызывают выработку нейтрализующих L1-специфических антител, блокирующих проникновение вируса в клетки-хозяева. В настоящее время существует три типа вакцин против ВПЧ: 2-, 4- и 9-валентная, все они нацелены на два наиболее онкогенных серотипа: ВПЧ 16 и ВПЧ 18 [6, 7]. Согласно последним (2019) рекомендациям Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP), вакцинация против ВПЧ предназначена как для женщин, так и для мужчин в возрасте от 9 до 26 лет [8]. Все вакцины против ВПЧ являются высокоиммуногенными, причем более 98% реципиентов вырабатывают антитела в течение одного месяца после завершения вакцинации, и, по-видимому, вакцины обеспечивают защиту в течение не менее 10 лет [9].

Вакцинация против ВПЧ в настоящее время не рекомендуется для пожилых людей или лиц с предыдущим воздействием ВПЧ, в результате чего большая часть населения подвергается риску заболеваний, связанных с этим вирусом [10]. При этом довольно большой пласт населения мог бы получить положительный эффект от вакцинации против ВПЧ сверх текущих рекомендаций: 1) пациенты, которые не соответствовали критериям включения в возраст при введении первой вакцины против ВПЧ; 2) лица, которые не получили или не завершили вакцинацию (например, при отсутствии финансов либо по их личному выбору);

3) редкие случаи неспособности достичь иммунизации после вакцинации; 4) вакцинированные, которые постепенно теряют долгосрочную иммунизацию (вероятно, начиная с 10 лет после вакцинации); 5) лица, уже подвергшиеся воздействию предшествующей ВПЧ-инфекции.

Инфекция, вызванная ВПЧ, может привести к субклиническим и преходящим, латентным или клинически значимым заболеваниям, которые, как правило, часто повторяются, что связано как с активацией старых типов ВПЧ, так и с инфицированием новыми типами, аутоинокуляцией либо с эпизодической реактивацией ранее существовавших латентных инфекций [11].

Последнее время в мире одной из дискуссионных тем в гинекологии и онкологии является терапевтическая роль вакцин против ВПЧ. Поскольку ни одна вакцина еще не была лицензирована для терапевтического использования, особый интерес вызывает предполагаемая роль профилактической вакцинации против ВПЧ в качестве адъювантного лечения пациентов с рецидивирующими заболеваниями, связанными с ВПЧ. Обоснование эффективности вакцин против ВПЧ для вторичной профилактики остается неясным, так как вирусные антигены не подвергаются воздействию на поверхности инфицированных клеток и становятся нецелевыми антителами после проникновения в клетку, такие вакцины не должны быть эффективными в искоренении ранее существовавших инфекций [12, 13]. Выдвигались предположения, что связанная с вакциной индукция иммунологического ответа против ВПЧ может способствовать клиренсу вируса; однако данные по этому конкретному вопросу остаются спорными. До настоящего времени было предложено несколько гипотез для объяснения точных защитных механизмов вакцинации против ВПЧ у инфицированных: 1) перекрестная защита по отношению к другим типам ВПЧ [14, 15]; 2) хирургическое лечение поражений ВПЧ может уменьшить местную воспалительную реакцию и восстановить измененный на фоне ВПЧ цервико-вагинальный гомеостаз, где вакцина может быть эффективной [16, 17]; 3) вакцины против ВПЧ стимулируют клеточно-опосредованный иммунитет, который также может играть роль в предотвращении рецидивирующей инфекции [18]; 4) предотвращение аутоинокуляции на новых открытых анатомических участках. В частности, в отношении последней

гипотезы следует упомянуть, что новая формирующаяся концепция ВПЧ является комменсальным компонентом вирома человека. Действительно, повсеместное распространение и широкое разнообразие генотипов ВПЧ высокого риска, доказанных в образцах вагинальной микробиоты здоровых субъектов, обосновывает возможный механизм вторичной профилактики аутоинокуляции ВПЧ [19, 20]. Несмотря на то что ни в одном крупном клиническом испытании не изучалась эффективность вакцины против ВПЧ для вторичной профилактики у пациентов с активными заболеваниями, связанными с этим вирусом, новые данные предполагают постэкспозиционную роль вакцин против ВПЧ, что требует дополнительного исследования. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся данные об эффективности адъювантной вакцинации против ВПЧ для вторичной профилактики у пациентов с активными заболеваниями, связанными с ВПЧ.

## МЕТОДЫ

В исследовании анализируются данные об эффективности адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека у пациенток, получавших лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Проведен анализ литературы за 10 лет для всех русско- и англоязычных публикаций, сообщающих об эффективности вакцинации против ВПЧ в качестве дополнения к стандартному лечению для вторичной профилактики цервикальных интраэпителиальных неоплазий. PubMed, Scopus, Кокрейновская библиотека и clinicaltrials.gov были найдены с использованием алгоритма логического поиска для исследований, опубликованных до января 2022 года. Использовались следующие поисковые термины и их термины MESH: «HPV», «cervical cancer», «human papillomavirus», «vaccination», «cervical intraepithelial neoplasia», «CIN», «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», «вирус папилломы человека», «ВПЧ», «вакцина». Была проведена дополнительная проверка списков соответствующей литературы. Рефераты статей и, при необходимости, полные тексты статей и перекрестные ссылки на исследования, выявленные из них, были отобраны для получения соответствующей информации. Все дубликаты записей были удалены. Общая стратегия поиска была выполнена с использованием принятых в настоящее время методов отбора и статистического исследования [21, 22] (рис. 1). Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Публикации оценивались в зависимости от predetermined критериев включения и исключения.

Критерии включения: 1) рандомизированные контролируемые, проспективные или ретроспек-

тивные наблюдательные исследования; 2) пациенты, проходящие стандартное лечение заболеваний, связанных с ВПЧ; 3) профилактическая вакцинация против ВПЧ (независимо до или после операции) по сравнению с невакцинированными; 4) гистологически подтвержденное заболевание, связанное с ВПЧ.

Критерии исключения: 1) доклады о случаях, редакционные статьи, обзоры и краткие сообщения; 2) исследования с использованием новых вакцин против ВПЧ без одобрения FDA; 3) отсутствие непривитой контрольной группы; 4) исследования, включающие лиц с инвазивными заболеваниями или беременных.

Среди них 39 были исключены, так как они не предоставляли информацию об адъювантной вакцинации против ВПЧ или не было непривитой контрольной группы. Тринадцать исследований соответствовали predetermined критериям включения. Из каждого исследования были извлечены следующие переменные: год публикации, дизайн и настройка исследования, результаты, лечение (СО<sub>2</sub>, лазерная или диатермокоагуляция, криотерапия, радиочастотная абляция, противовирусная терапия), вакцина против ВПЧ (2-, 4- или 9-валентная), сроки вакцинации (до или после операции), последующее наблюдение, рецидив заболевания, время до рецидива. Основные сведения о включенных статьях приведены в таблице 1.

Методологическая оценка качества проводилась в соответствии с Кокрейновским справочником по систематическим обзорам вмешательств v.5.1.0 [18, 19]. Анализ агрегированных данных был выполнен для получения объединенной оценки с использованием оценок воздействия отдельных исследований из опубликованной литературы с использованием программного обеспечения RevMan (Review Manager версии 5.4, Кокрейновское сотрудничество). Дихотомические исходы каждого исследования были выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Степень неоднородности оценивалась с помощью статистического индекса  $i^2$  (значение  $i^2$  меньше 25% — низкий уровень неоднородности,  $i^2$  от 25 до 50% — умеренная неоднородность,  $i^2$  больше 50% — высокая неоднородность).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными исходами были частота рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии как независимо от типа ВПЧ, так и связанных с ВПЧ16/18. Тринадцать исследований были опубликованы в период с 2012 по 2021 год

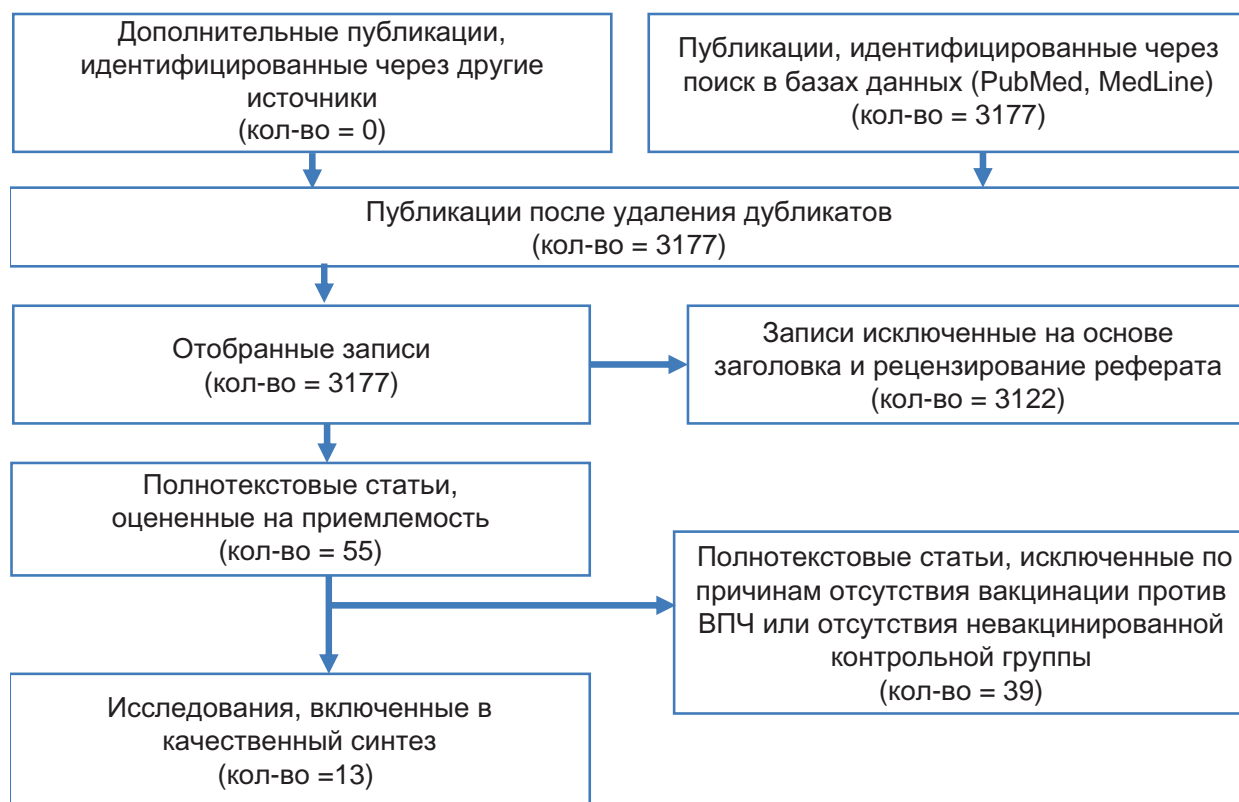


Рис. 1. Отбор литературных источников.  
Fig. 1. Literature selection workflow.

(12 англоязычных и 1 русскоязычное) [23–35]. Четыре были проспективными нерандомизированными [27, 30, 32, 35], два — рандомизированными контролируемые [28, 34], четыре были ретроспективными исследованиями [24, 29, 31, 33] и три были постспециальными объединенными анализами рандомизированных клинических испытаний [23, 25, 26]. Женщины, включенные в исследования, были в возрасте от 15 до 89 лет. Среднее время наблюдения в исследованиях варьировал от 2 до 5 лет. Вакцинация против ВПЧ проводилась после хирургического лечения в 11 исследованиях, незадолго до, либо после в 2 исследованиях. Вакцина была 4-валентной (против генотипов ВПЧ 6/11/16/18) в пяти исследованиях [23, 24, 27, 28, 34] и бивалентной (против 16/18) в двух [25, 26], в шести исследованиях вводили обе вакцины [29–33, 35].

Во всех исследованиях оценивали рецидив CIN II в течение 6–60 месяцев после лечения. Из 21702 женщин, включенных в обзор, рецидив CIN II диагностирован у 1127 (5,2%). Неоднородность для этого сравнения была  $i265\%$  (95% ДИ 35,5–81,1%). Объединенное оценочное отношение шансов (ОШ) составило 0,33 (95% ДИ от 0,20 до 0,52;  $p < 0,0001$ ) (табл. 2; рис. 2).

Анализ подгрупп в соответствии с дизайном исследования, проспективный и ретроспектив-

ный, подтвердил более низкий уровень рецидива CIN II у вакцинированных по сравнению с невакцинированной группой. Гетерогенность для этого сравнения в проспективных испытаниях была  $i277\%$  (95% ДИ 44,2–90,5%). Объединенный расчетный ОШ в проспективных испытаниях составил 0,31 (95% ДИ от 0,14 до 0,72;  $p = 0,006$ ) (табл. 3).

В девяти исследованиях [20–25, 28, 31, 32], имевших в общей сложности 3639 пациенток (1754 в вакцинированной и 1885 в невакцинированной когорте), сообщалось о рецидиве CIN I в течение 6–48 месяцев после операции. Рецидив CIN I произошел у 385 женщин (10,6%): 136 (7,7%) у вакцинированных и 249 (13,2%) в невакцинированной когорте. Неоднородность для этого сравнения была  $i273\%$  (95% ДИ 44,9–86,8%). Объединенный расчетный ОШ составил 0,45 (95% ДИ от 0,7 до 0,73;  $p = 0,001$ ) (табл. 4, рис. 3).

Также анализ чувствительности был выполнен для проспективных и ретроспективных исследований, и он подтвердил более низкую частоту рецидива CIN I у вакцинированных. Гетерогенность для этого сравнения в проспективных испытаниях была  $i20\%$  (95% ДИ 0–89,6%). Объединенный расчетный ОШ в проспективных испытаниях составил 0,23 (95% ДИ от 0,14 до 0,37;  $p < 0,0001$ ) (табл. 5).

Таблица 1. Отобранные исследования

Table 1. Selected research

Автор, год	Дизайн	Количество и возраст (лет) пациенток	Степень CIN	Тип вакцины против ВПЧ и время вакцинации	Стандартное лечение
Joura et al., 2012 [23]	Объединенный анализ 2 *РКИ (FUTURE I и II). Наблюдение 2,5 года (медиана)	1066 15–26	CIN I CIN II	4-валентная на 1-й день, 2 и 6 месяцев после операции	LEEP (84,7%), Конизация (12,5%), Криотерапия (0,7%), другое (2,1%)
Kang et al., 2013 [24]	Ретроспективный случай-контроль. Наблюдение 3,5 года (медиана)	737 20–45	CIN I CIN II	4-валентная на 1-й день, 2 и 6 месяцев после операции	LEEP
Garland et al., 2016 [25]	Объединенный анализ — РКИ (PATRICIA). Наблюдение 4 года	454 15–25	CIN I CIN II	2-валентная на 0, 1 и 6 месяцев после операции	LEEP
Hildesheim et al., 2016 [26]	Анализ подгрупп РКИ после 27,3 месяца (медиана)	311 18–25	CIN I CIN II	2-валентная, 3 дозы в течение 6 месяцев после операции	LEEP
Ghelardi et al., 2018 [27]	Перспективный случай-контроль (проект SPERANZA). Наблюдение 4 года	344 18–45	CIN I CIN II	4-валентная на 30-й день, 2 и 6 месяцев после операции	LEEP
Pieralli et al., 2018 [28]	РКИ. Последующее наблюдение 3 года	178 <45	CIN I CIN II	4-валентная на 0, 2 и 6 месяцев после операции	Конизация (83%), другое (17%)
Ortega-Quinonero et al., 2019 [29]	Ретроспективное исследование. Наблюдение 2 года	242 18–65	CIN II	2–4-валентная за 0–1 месяц до или после операции, остальные 2 дозы в течение 6 месяцев	LEEP
Sand et al., 2020 [30]	Проспективное когортное исследование	17 128 17–51	CIN II	2–4-валентная за 0–3 месяца до или через 0–12 месяцев после операции	Конизация
Petrillo et al., 2020 [31]	Ретроспективное исследование. Наблюдение 2 года	285 32–47	CIN I CIN II	2–4-валентная, первая доза через 0–1 месяц после операции	LEEP
Del Pino et al., 2020 [32]	Проспективное исследование. Наблюдение 22,4 месяца (медиана)	265 26–64	CIN II	2-валентная через 0, 1 и 6 месяцев после операции. 4-валентная через 0, 2 и 6 месяцев после операции	Конизация
Bogani et al., 2020 [33]	Ретроспективное мультицентровое исследование. Наблюдение 5 лет	300 18–89	CIN II	2–4-валентная	LEEP
Karimi et al., 2020 [34]	РКИ. Наблюдение 2 года	242 28–36	CIN I CIN II	4-валентная на 0, 2 и 6 месяцев после консервативного лечения	LEEP/ Конизация
Зароченцева и соавт., 2020 [35]	Проспективное исследование. Наблюдение 6–202 месяца	150 19–51	CIN I CIN II	2–4-валентная через 1 нед., 2 и 6 месяцев после операции	LEEP/ Конизация
Всего		21 702			

Примечание: \* РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Note: \*RCT — randomised controlled trial.

Таблица 2. Сравнения: рецидив CIN II.  
Table 2. CIN II recurrence: studies comparison.

	Вакцинированные		Невакцинированные		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	случай	всего	случай	всего		
Bogani 2020	0	100	9	200	2,4	0,10 (0,01; 1,17)
Del Pino 2020	5	153	12	112	9,0	0,28 (0,10; 0,82)
Garland 2016	1	190	9	264	4,0	0,15 (0,02; 1,19)
Ghelardi 2018	2	172	11	172	6,2	0,17 (0,04; 0,79)
Hildesheim 2016	3	142	2	169	4,8	1,80 (0,30; 10,94)
Joura 2012	8	474	26	592	11,3	0,37 (0,17; 0,83)
Kang 2013	9	360	27	377	11,6	0,33 (0,15; 0,72)
Karimi 2020	23	93	41	69	12,5	0,22 (0,11; 0,44)
Ortega 2019	5	103	22	139	9,5	0,27 (0,10; 0,74)
Petrillo 2020	6	182	14	103	9,6	0,22 (0,08; 0,58)
Pieralli 2018	0	89	4	89	2,3	0,11 (0,01; 2,00)
Sand 2020	82	2074	777	15054	16,2	0,76 (0,60; 0,95)
Зароченцева 2020	2	55	27	72	0,8	0,40 (0,18; 0,62)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		4187		17412	100,0	0,33 (0,20; 0,52)
Всего случаев	146		981			

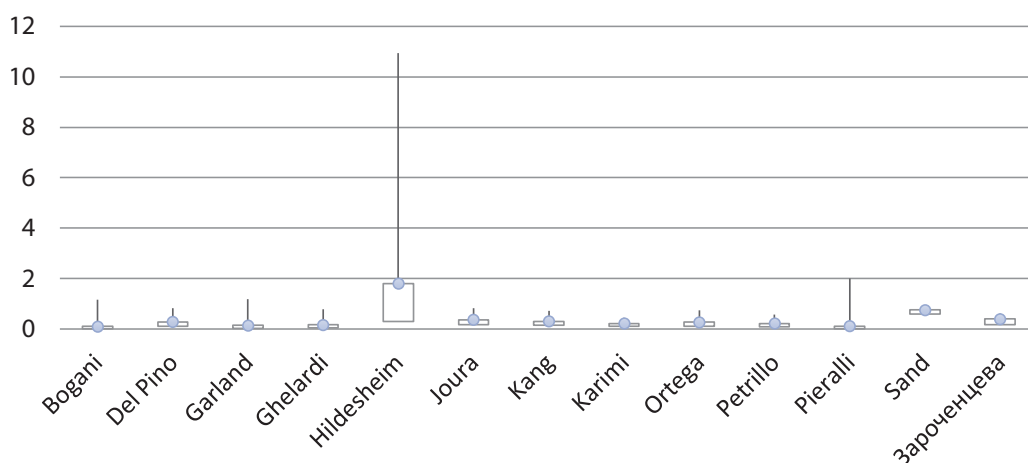


Рис. 2. Отношение шансов (95% ДИ) (CIN II).  
Fig. 2. Odds ratio (95% CI), CIN II.

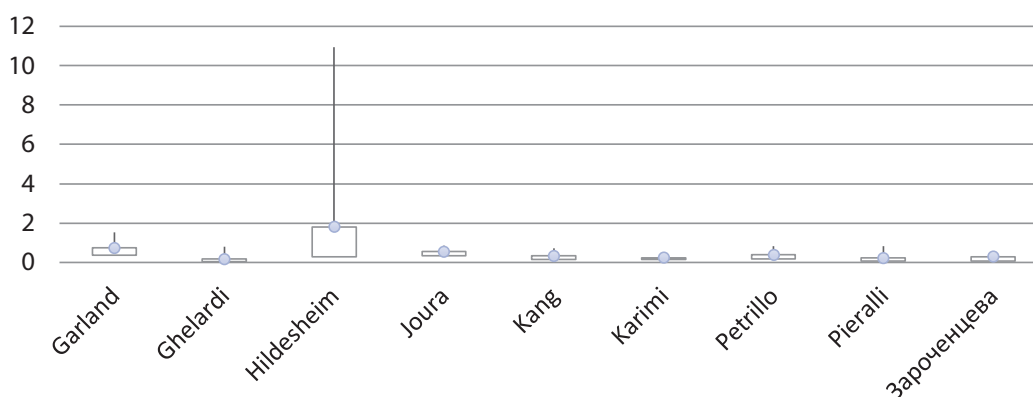


Рис. 3. Отношение шансов (95% ДИ) (CIN I).  
Fig. 3. Odds ratio (95% CI), CIN I.

Таблица 3. Анализ подгрупп, связанный с дизайном исследования для рецидива CIN II  
 Table 3. Subgroups analysis related to study design in CIN II recurrence

Подгруппы	Вакцинированные		Невакцинированные		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	случай	всего	случай	всего		
<b>Проспективное исследование</b>						
Del Pino 2020	5	153	12	112	9,0	0,28 (0,10; 0,82)
Ghelardi 2018	2	172	11	172	6,2	0,17 (0,04; 0,79)
Karimi 2020	23	93	41	69	12,6	0,22 (0,11; 0,44)
Pieralli 2018	0	89	4	89	2,3	0,11 (0,01; 2,00)
Sand 2020	82	2074	777	15054	16,3	0,76 (0,60; 0,95)
Зароченцева 2020	2	55	27	72	0,8	0,40 (0,18; 0,62)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		2581		15496	46,3	0,31 (0,14; 0,72)
Всего случаев	112		875			
<b>Ретроспективное исследование</b>						
Bogani 2020	0	100	9	200	2,4	0,10 (0,01; 1,17)
Garland 2016	1	190	9	264	4,0	0,15 (0,02; 1,19)
Hildesheim 2016	3	142	2	169	4,9	1,80 (0,30; 10,94)
Joura 2012	8	474	26	592	11,4	0,37 (0,17; 0,83)
Kang 2013	9	360	27	377	11,7	0,33 (0,15; 0,72)
Ortega 2019	5	103	22	139	9,6	0,27 (0,10; 0,74)
Petrillo 2020	6	182	14	103	9,7	0,22 (0,08; 0,58)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		1551		1844	53,7	0,32 (0,21; 0,48)
Всего случаев	32		109			
<b>Ретро/проспективное исследование</b>						
<b>Всего (95% ДИ)</b>		4187		17412	100,0	0,33 (0,20; 0,52)
Всего случаев	146		981			

Таблица 4. Сравнения: рецидив CIN I  
 Table 4. CIN I recurrence: studies comparison

Подгруппы	Вакцинированные		Невакцинированные		Вес исследования %	Отношение шансов 95% ДИ
	случай	всего	случай	всего		
Garland 2016	12	190	22	264	13,1	0,74 (0,36; 1,54)
Ghelardi 2018	2	172	11	172	6,5	0,17 (0,04; 0,79)
Hildesheim 2016	33	142	31	169	15,1	1,80 (0,30; 10,94)
Joura 2012	30	474	65	592	16,1	0,55 (0,35; 0,86)
Kang 2013	9	360	27	377	12,7	0,33 (0,15; 0,72)
Karimi 2020	34	138	60	104	15,1	0,24 (0,14; 0,42)
Petrillo 2020	13	182	17	103	12,7	0,39 (0,18; 0,84)
Pieralli 2018	3	89	12	89	7,9	0,22 (0,06; 0,82)
Зароченцева 2020	0	7	4	15	1,0	0,30 (0,06; 0,54)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		1754		1885	100,0	0,45 (0,27; 0,73)
Всего случаев	136		249			

## ОБСУЖДЕНИЕ

Доказанным фактом является то, что вакцины против ВПЧ, вводимые до начала половой жизни, снижают риск заражения и развития заболеваний, связанных с генотипами ВПЧ, включенными в них [36, 37]. Тем не менее до сих пор остается спорным вопрос о терапевтическом эффекте вакцинации для пациентов с предшествующим воздействием ВПЧ [10–14, 35, 38–40].

Новые данные показали, что вакцинация против ВПЧ может играть полезную роль в адьювантных условиях, особенно для профилактики рецидивирующих цервикальных неоплазий после хирургического лечения [39–41]. Настоящий обзор подтвердил, что вакцинация против ВПЧ в качестве дополнения к конизации снижает риск рецидива CIN.

Профилактический эффект при новых ВПЧ-инфекциях, вероятно, объясняется введением



Таблица 5. Анализ подгрупп, связанный с дизайном исследования для рецидива CIN I  
Table 5. Subgroups analysis related to study design in CIN I recurrence

Подгруппы	Вакцинированные		Невакцинированные		Вес исследования	Отношение шансов
	случай	всего	случай	всего	%	95% ДИ
<b>Проспективное исследование</b>						
Ghelardi 2018	2	172	11	172	6,5	0,17 (0,04; 0,79)
Karimi 2020	34	138	60	104	15,1	0,24 (0,14; 0,42)
Pieralli 2018	3	89	12	89	7,9	0,22 (0,06; 0,82)
Зароченцева 2020	0	7	4	15	1,0	0,30 (0,06; 0,54)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		406		380	30,8	0,23 (0,14; 0,37)
Всего случаев	39		87			
<b>Ретроспективное исследование</b>						
Garland 2016	12	190	22	264	13,1	0,74 (0,36; 1,54)
Hildesheim 2016	33	142	31	169	15,1	1,80 (0,30; 10,94)
Joura 2012	30	474	65	592	16,1	0,55 (0,35; 0,86)
Kang 2013	9	360	27	377	12,7	0,33 (0,15; 0,72)
Petrillo 2020	13	182	17	103	12,7	0,39 (0,18; 0,84)
<b>Всего (95% ДИ)</b>		1348		1505	69,2	0,61 (0,37; 1,00)
Всего случаев	97		162			
<b>Ретро/проспективное исследование</b>						
<b>Всего (95% ДИ)</b>		1754		1885	100,0	0,45 (0,27; 0,73)
Всего случаев	136		249			

нейтрализующих антител, которые защищают от инфекции путем связывания с вирионами и тем самым предотвращают заражение клеток человека [42, 43]. Вышеперечисленные данные исследований указывают на то, что вакцинация против ВПЧ может играть вспомогательную роль к хирургическому лечению неопластических поражений шейки матки и, соответственно, в снижении риска их рецидивов и последующего утяжеления процесса. Однако механизм защиты от последующей неоплазии шейки матки у женщин до конца неизвестен. Возможно, это связано с перекрестной блокадой инфицирования новыми генотипами ВПЧ, что должно способствовать скорейшему внедрению девятивалентной вакцины [44, 45]. Также повышение естественного иммунного ответа путем вакцинации женщин, ранее инфицированных ВПЧ, может сдерживать репликацию вируса и тем самым предотвращать его реактивацию и превращение в активную продуктивную инфекцию и, следовательно, вызывать неоплазию шейки матки [46–48]. ВПЧ является персистирующей инфекцией — деструктивные методы терапии удаляют очаги предракового поражения, но не влияют на оставшиеся инфицированные эпителиальные клетки. Возможно, что реакция заживления ран после конизации может стимулировать ВПЧ-инфицированные базальные клетки, включая их в цикл репликации в непосредственной близости от очага поражения, при этом антитела, стимулированные вакцинацией, нейтрализуют этот вирус и предотвращают инфекцию

и аутоинокуляцию [49, 50]. Однако потенциальный механизм, лежащий в основе вышеперечисленных результатов, остается дискуссионным и должен потенцировать новые исследования.

Подтверждение эффективности вакцины против ВПЧ также во вторичной профилактике проложит путь к новой эре в лечении предраковых заболеваний шейки матки. Заболевания, связанные с ВПЧ, представляют существенную опасность для здоровья женского населения: персистирующая инфекция ВПЧ вызывает до 4,5% всех новых случаев рака во всем мире [51, 52]. Кроме того, они, как правило, часто повторяются либо из-за инфицирования новыми генотипами ВПЧ, либо из-за реактивации латентных форм или аутоинокуляции в различных чувствительных участках шейки матки [53, 54]. Лечение рецидивирующих заболеваний, связанных с ВПЧ, является дорогостоящим: подсчитали, что лечение заболеваний, связанных с ВПЧ, в совокупности составляет почти 8 млрд долл. прямых расходов на здравоохранение в год [55]. Поэтому, хотя профилактическая вакцинация против ВПЧ снизила заболеваемость связанной с ВПЧ патологией, по-прежнему существует потребность в снижении риска рецидива ранее существовавших состояний у невакцинированных пациентов. Введение вакцины против ВПЧ незадолго до или после стандартного лечения является простым и безопасным вмешательством с потенциально положительными результатами.

Таким образом, вакцинация против ВПЧ в качестве вторичной профилактики может представлять собой экономически эффективный подход как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, который способствует улучшению результатов в отношении здоровья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор показывает, что адъювантная вакцинация против ВПЧ связана со снижением риска рецидива цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Необходимы дальнейшие рандомизированные испытания, чтобы уточнить особенности патогенетического воздействия вакцинации у ВПЧ-компромети-

рованных пациентов и потенциально включить постэкспозиционную вакцинацию против ВПЧ в повседневную практику. Повторное открытие роли профилактических вакцин против ВПЧ во вторичной профилактике может проложить путь к новой эре в лечении заболеваний, связанных с ВПЧ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines — A review of the first decade. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 196–204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
- Bogani G., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Martinelli F., Ditto A., Sabatucci I., Mosca L., Lorusso D., Raspagliesi F. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 122: 92–97. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.017
- Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131, Suppl 1: S33–35. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.014
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Pils S., Joura E.A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(9): 827–833. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.001
- Radley D., Saah A., Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(3): 768–772. DOI: 10.1080/21645515.2015.1088616
- Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(32): 698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
- Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18(4): 240–254. DOI: 10.1038/nrc.2018.13
- Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56(RR-2): 1–24.
- Ranjewa S.L., Baskerville E.B., Dukic V., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R., Dwyer G., Cobey S. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(51): 13573–13578. DOI: 10.1073/pnas.1714712114
- Mariz F.C., Bender N., Anantharaman D., Basu P., Bhatla N., Pillai M.R., Prabhu P.R., 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; 5(1): 14. DOI: 10.1038/s41541-020-0165-x
- Athanasidou 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. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009
- Ault K.A. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(2 Suppl 1): S31–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.059
- De Vincenzo R., Ricci C., Conte C., Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(3): 642–651. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033
- Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., Stockdale C.K., Penrose K., Ault K., Rubenstein L.M., Pinto L.A. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.002
- Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009; 384(2): 410–414. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004

17. Zurek Munk-Madsen M., Toft L., Kube T., Richter R., Ostergaard L., Søgaard O.S., Tolstrup M., Kaufmann A.M. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(4): 909–916. DOI: 10.1080/21645515.2017.1407896
18. Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooseph S., Yachinski P.S., Brodie E.L., Nelson K.E., Pei Z. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–4797. DOI: 10.1128/JVI.00093-14
19. Antonsson A., Forslund O., Ekberg H., Sterner G., Hansson B.G. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11636–11641. DOI: 10.1128/jvi.74.24.11636-11641.2000
20. Knobloch K., Yoon U., Vogt P.M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2011; 39(2): 91–92. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001
21. Cumpston M.S., McKenzie J.E., Welch V.A., Brennan S.E. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J. Public Health. (Oxf).* 2022; fdac036. DOI: 10.1093/pubmed/fdac036
22. Kontopantelis E., Springate D.A., Reeves D. A re-analysis of the Cochrane Library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69930. DOI: 10.1371/journal.pone.0069930
23. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A., Huh W.K., Sings H.L., James M.K., Haupt R.M.; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
24. Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264–268. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
25. Garland S.M., Paavonen J., Jaisamrarn U., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D., Castellsagué X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Limson G., Schwarz T.F., Poppe W.A., Bosch F.X., de Carvalho N.S., Gerner M.J., Peters K., Del Rosario-Raymundo M.R., Cateau G., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int. J. Cancer.* 2016; 139(12): 2812–2826. DOI: 10.1002/ijc.30391
26. Hildesheim A., Gonzalez P., Kreimer A.R., Wacholder S., Schussler J., Rodriguez A.C., Porras C., Schiffman M., Sidawy M., Schiller J.T., Lowy D.R., Herrero R.; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): 212.e1–212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021
27. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., Svelato A., Bertacca G., Lombardi S., Joura E.A. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(2): 229–234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
28. Pieralli A., Bianchi C., Auzzi N., Fallani M.G., Bussani C., Fambrini M., Cariti G., Scarselli G., Petraglia F., Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(6): 1205–1210. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y
29. Ortega-Quifonero P., Remezsol-Solano M., Carazo-Díaz M.C., Prieto-Merino D., Urbano-Reyes M., de Guadiana-Romualdo L.G., Martínez-Cendán J.P. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2019; 40: 402–407. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019
30. Sand F.L., Kjaer S.K., Frederiksen K., Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(3): 641–647. DOI: 10.1002/ijc.32752
31. 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. DOI: 10.3390/vaccines8010045
32. Del Pino M., Martí C., Torras I., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Torné A., Ordi J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(2): 245. DOI: 10.3390/vaccines8020245
33. 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 V.D., Carunchio P., Carlifante G., Gianella L., Scaffa C., Falcone F., Ferla S., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bocio S., Ruisi S., Guerrisi

- R., Brusadelli C., Mosca L., Tinelli R., De Vincenzo R., Zannoni G.F., 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. DOI: 10.3390/vaccines8040717
34. Karimi-Zarchi M., Allahqoli L., Nehmati A., Kashi A.M., 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. DOI: 10.1186/s12889-020-8371-z
35. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(4): 38–44. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-38-44
36. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.034
37. Bogani G., Sopracordevole F., Di Donato V., Ciavattini A., Ghelardi A., Lopez S., Simoncini T., Plotti F., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'acqua A., Monti E., Vercellini P., Fischetti M., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlinfante G., Giannella L., Scaffa C., Falcone F., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bosio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Lagana' A.S., Tinelli R., Signorelli M., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Lovati S., Petrillo M., Dessole S., Carlea A., Zullo F., Angioli R., Greggi S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Muzii L., Benedetti Panici P., Scambia G., Raspagliesi F. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: Analysis of 5-year outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161(1): 173–178. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.020
38. 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. DOI: 10.3390/vaccines9050410
39. Di Donato V., Caruso G., Bogani G., Cavallari E.N., Palaia G., 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 C.M., 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. DOI: 10.3390/vaccines10020239
40. Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Баранов И.И., Лопухов П.Д., Ровинская О.В. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6): 98–108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
41. Tumban E.A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019; 11(10): 922. DOI: 10.3390/v11100922
42. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(8): 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6
43. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Риски рецидивов папилломавирусной инфекции и методы их профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(3): 101–106. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-101-106
44. Schiller J.T., Lowy D.R.. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10(10): 681–692. DOI: 10.1038/nrmicro2872
45. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Варичева М.В., Гимбурт В.С. Возможности эффективной профилактики рака шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:102–106. DOI: 10.18565/aig.2019.4.102-106
46. Olsson S.E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Brown D.R., Koutsky L.A., Tay E.H., Garcia P., Ault K.A., Garland S.M., Leodolter S., Tang G.W., Ferris D.G., Paavonen J., Lehtinen M., Steben M., Bosch F.X., Dillner J., Joura E.A., Majewski S., Muñoz N., Myers E.R., Villa L.L., Taddeo F.J., Roberts C., Tadesse A., Bryan J., Maansson R., Vuocolo S., Hesley T.M., Saah A., Barr E., Haupt R.M. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(10): 696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515
47. Szarewski A., Poppe W.A., Skinner S.R., Wheeler C.M., Paavonen J., Naud P., Salmeron J., Chow S.N., Apter D., Kitchener H., Castellsagué X., Teixeira J.C., Hedrick J., Jaisamrarn U., Limson G., Garland S., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Bosch F.X., Harper D.M., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int. J. Cancer*. 2012; 131(1): 106–116. DOI: 10.1002/ijc.26362

48. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29(4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
49. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019; 22(6): 596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
50. Zhao S., Hu S., Xu X., Zhang X., Pan Q., Chen F., Zhao F. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 846. DOI: 10.1186/s12879-020-05560-z
51. Dion G.R., Teng S., Boyd L.R., Northam A., Mason-Apps C., Vieira D., Amin M.R., Branski R.C. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 143(6): 614–622. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4736
52. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017; 141(4): 664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
53. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet. Glob. Health*. 2020; 8(2): e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
54. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F., Kyrgiou M., Tzafetas M., Ghaem-Maghami S., Petry K.U., Leeson S., Bergeron C., Nieminen P., Gondry J., Reich O., Moss E.L. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol.* 2017; 18(12): 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
55. Chesson H.W., Ekwueme D.U., Saraiya M., Watson M., Lowy D.R., Markowitz L.E. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012; 30(42): 6016–6019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056

## REFERENCES

1. Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines — A review of the first decade. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 196–204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
2. Bogani G., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Martinelli F., Ditto A., Sabatucci I., Mosca L., Lorusso D., Raspagliesi F. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 122: 92–97. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.017
3. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131, Suppl 1: S33–35. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.014
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
5. Pils S., Joura E.A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(9): 827–833. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.001
6. Radley D., Saah A., Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(3): 768–772. DOI: 10.1080/21645515.2015.1088616
7. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(32): 698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
8. Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18(4): 240–254. DOI: 10.1038/nrc.2018.13
9. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56(RR-2): 1–24.
10. Ranjeva S.L., Baskerville E.B., Dukic V., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R., Dwyer G., Cobey S. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(51): 13573–13578. DOI: 10.1073/pnas.1714712114
11. Mariz F.C., Bender N., Anantharaman D., Basu P., Bhatla N., Pillai M.R., Prabhu P.R., 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; 5(1): 14. DOI: 10.1038/s41541-020-0165-x
12. Athanasiou 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. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009
13. Ault K.A. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(2 Suppl 1): S31–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.059
14. De Vincenzo R., Ricci C., Conte C., Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(3): 642–651. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033

15. Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., Stockdale C.K., Penrose K., Ault K., Rubenstein L.M., Pinto L.A. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.002
16. Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009; 384(2): 410–414. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004
17. Zurek Munk-Madsen M., Toft L., Kube T., Richter R., Ostergaard L., Søgaard O.S., Tolstrup M., Kaufmann A.M. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(4): 909–916. DOI: 10.1080/21645515.2017.1407896
18. Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooshep S., Yachimski P.S., Brodie E.L., Nelson K.E., Pei Z. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–4797. DOI: 10.1128/JVI.00093-14
19. Antonsson A., Forslund O., Ekberg H., Sterner G., Hansson B.G. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11636–11641. DOI: 10.1128/jvi.74.24.11636-11641.2000
20. Knobloch K., Yoon U., Vogt P.M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J. Cranio-maxillofac. Surg.* 2011; 39(2): 91–92. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001
21. Cumpston M.S., McKenzie J.E., Welch V.A., Brennan S.E. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J. Public. Health. (Oxf).* 2022: fdac036. DOI: 10.1093/pubmed/fdac036
22. Kontopantelis E., Springate D.A., Reeves D. A re-analysis of the Cochrane Library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69930. DOI: 10.1371/journal.pone.0069930
23. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A., Huh W.K., Sings H.L., James M.K., Haupt R.M.; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401
24. Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264–268. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
25. Garland S.M., Paavonen J., Jaisamrarn U., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D., Castellsagué X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J., Limson G., Schwarz T.F., Poppe W.A., Bosch F.X., de Carvalho N.S., Germer M.J., Peters K., Del Rosario-Raymundo M.R., Catteau G., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int. J. Cancer.* 2016; 139(12): 2812–2826. DOI: 10.1002/ijc.30391
26. Hildesheim A., Gonzalez P., Kreimer A.R., Wacholder S., Schussler J., Rodriguez A.C., Porras C., Schiffman M., Sidawy M., Schiller J.T., Lowy D.R., Herrero R.; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): 212.e1–212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021
27. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., Svelato A., Bertacca G., Lombardi S., Joura E.A. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(2): 229–234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033
28. Pieralli A., Bianchi C., Auzzi N., Fallani M.G., Bussani C., Fambrini M., Cariti G., Scarselli G., Petraglia F., Ghelardi A. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(6): 1205–1210. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y
29. Ortega-Quifonero P., Remezal-Solano M., Carazo-Díaz M.C., Prieto-Merino D., Urbano-Reyes M., de Guadiana-Romualdo L.G., Martínez-Cendán J.P. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2019; 40: 402–407. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019
30. Sand F.L., Kjaer S.K., Frederiksen K., Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int. J. Cancer.* 2020; 147(3): 641–647. DOI: 10.1002/ijc.32752
31. 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. DOI: 10.3390/vaccines8010045
32. Del Pino M., Martí C., Torras I., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Torné A., Ordi J. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(2): 245. DOI: 10.3390/vaccines8020245
33. 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 V.D., Carunchio P., Carlifante G., Gianella L., Scaffa C., Falcone F., Ferla S., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Leone Roberti Maggiore U., Signorelli M., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bocio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Tinelli R., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Dessole S., Angioli R., Gregg 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. DOI: 10.3390/vaccines8040717
34. Karimi-Zarchi M., Allahqoli L., Nehmati A., Kashi A.M., 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. DOI: 10.1186/s12889-020-8371-z
35. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Effectiveness of HPV vaccination in preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20(4): 38–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-38-44
36. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.034
37. Bogani G., Sopracordevole F., Di Donato V., Ciavattini A., Ghelardi A., Lopez S., Simoncini T., Plotti F., Casarin J., Serati M., Pinelli C., Valenti G., Bergamini A., Gardella B., Dell'acqua A., Monti E., Vercellini P., Fischetti M., D'ippolito G., Aguzzoli L., Mandato V.D., Carunchio P., Carlifante G., Gianella L., Scaffa C., Falcone F., Borghi C., Ditto A., Malzoni M., Giannini A., Salerno M.G., Liberale V., Contino B., Donfrancesco C., Desiato M., Perrone A.M., Dondi G., De Iaco P., Chiappa V., Ferrero S., Sarpietro G., Matarazzo M.G., Cianci A., Bosio S., Ruisi S., Guerrisi R., Brusadelli C., Mosca L., Lagana' A.S., Tinelli R., Signorelli M., De Vincenzo R., Zannoni G.F., Ferrandina G., Lovati S., Petrillo M., Dessole S., Carlea A., Zullo F., Angioli R., Gregg S., Spinillo A., Ghezzi F., Colacurci N., Muzii L., Benedetti Panici P., Scambia G., Raspagliesi F. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: Analysis of 5-year outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161(1): 173–178. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.020
38. 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. DOI: 10.3390/vaccines9050410
39. Di Donato V., Caruso G., Bogani G., Cavallari E.N., Palaia G., 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 C.M., 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. DOI: 10.3390/vaccines10020239
40. Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Baranov I.I., Lopukhov P.D., Rovinskaya O.V. Vaccination against HPV: Theoretical Aspects and Practical Results of Cervical Cancer Prevention. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(6): 98–108 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
41. Tumban E.A. Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019; 11(10): 922. DOI: 10.3390/v11100922
42. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(8): 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6
43. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Risks for recurrences of papillomavirus infection and methods of their prevention. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(3): 101–106 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-101-106
44. Schiller J.T., Lowy D.R.. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10(10): 681–692. DOI: 10.1038/nrmicro2872
45. Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Varicheva M.V., Gimbut V.S. Opportunities for effective cervical cancer prevention. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 4: 102–106 (In Russian, English abstract). DOI: 10.18565/aig.2019.4.102-106
46. Olsson S.E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Brown D.R., Koutsky L.A., Tay E.H., Garcia P., Ault K.A., Garland S.M., Leodolter S., Tang G.W., Ferris D.G., Paavonen J., Lehtinen M., Steben M., Bosch F.X., Dillner J., Joura E.A., Majewski S., Muñoz N., Myers E.R., Villa L.L., Taddeo F.J., Roberts C., Tadesse A., Bryan J., Maansson R., Vuocolo S., Hesley T.M., Saah A., Barr E., Haupt R.M. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(10): 696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515
47. Szarewski A., Poppe W.A., Skinner S.R., Wheeler C.M., Paavonen J., Naud P., Salmeron J., Chow S.N., Apter D., Kitchener H., Castellsagué X., Teixeira J.C., Hedrick J., Jaisamram U., Limson G., Garland

- S., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Bosch F.X., Harper D.M., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Lehtinen M., Dubin G.; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int. J. Cancer*. 2012; 131(1): 106–116. DOI: 10.1002/ijc.26362
48. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29(4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
49. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019; 22(6): 596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500
50. Zhao S., Hu S., Xu X., Zhang X., Pan Q., Chen F., Zhao F. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 846. DOI: 10.1186/s12879-020-05560-z
51. Dion G.R., Teng S., Boyd L.R., Northam A., Mason-Apps C., Vieira D., Amin M.R., Branski R.C. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 143(6): 614–622. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4736
52. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017; 141(4): 664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
53. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet. Glob. Health*. 2020; 8(2): e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
54. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F., Kyrgiou M., Tzafetas M., Ghaem-Maghani S., Petry K.U., Leeson S., Bergeron C., Nieminen P., Gondry J., Reich O., Moss E.L. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol.* 2017; 18(12): 1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3
55. Chesson H.W., Ekwueme D.U., Saraiya M., Watson M., Lowy D.R., Markowitz L.E. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012; 30(42): 6016–6019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Боровиков И.О.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Горринг Х.И.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Томина О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Булгакова В.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.



Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

**Боровикова О.И.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Kutsenko I.I.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Borovikov I.O.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Gorring H.I.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Tomina O.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Bulgakova V.P.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Borovikova O.I.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Куценко Ирина Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

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

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

**Боровиков Игорь Олегович** — доктор медицинских наук, доцент, доцент 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>

Контактная информация: e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru); тел.: +7 (909) 443-77-66;

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

**Томина Оксана Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Горринг Хава Израилевна** — 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>

**Булгакова Вера Павловна** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

**Боровикова Ольга Игоревна** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Igor O. Borovikov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

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

Contact information: e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru); tel.: +7 (909) 443-77-66;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Oksana V. Tomina** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Hava I. Gorring** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

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

**Vera P. Bulgakova** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

**Olga I. Borovikova** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>