

А.А. Баранов<sup>1</sup>, А.В. Плакида<sup>2, 3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 4</sup>, М.А. Семёнов<sup>2</sup>,  
О.В. Илюшина<sup>2</sup>, Е.В. Гурецкий<sup>2</sup>, М.В. Федосеенко<sup>4</sup>, А.В. Рудакова<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> АО «Альянс Консалтинг» в составе ГК «Альянс консалтинг инвестмент групп»,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

## Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России

### Контактная информация:

Илюшина Ольга Владимировна, коммуникационный координатор платформы «Эффективное здравоохранение» АО «Альянс Консалтинг» в составе ГК «АКИГ»

Адрес: 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 6, стр. 2, деловой комплекс «Империya», тел.: +7 (495) 280-01-50 (доб. 3550),

e-mail: ov.ilyushina@all-cons.ru

Статья поступила: 19.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

**Обоснование.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, причиной 7,5% всех случаев смерти от онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых приблизительно 90% приходится на рак шейки матки. Многие страны уже провели расчеты бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, экономической эффективности вакцинопрофилактики и приняли решение о необходимости введения вакцины против ВПЧ в национальные календари профилактических прививок. В России пока не принято финальное решение по внедрению вакцины против ВПЧ в национальный календарь профилактических прививок, в т.ч. из-за отсутствия согласованных расчетов эффективности. **Цель исследования** — определить экономическое и социально-демографическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России в разрезе следующих показателей: суммы потерь, смертности, рождаемости, продолжительности жизни, а также оценки влияния вакцинации ВПЧ на данные показатели. **Методы.** Проведено моделирование на основе эпидемиологических данных по заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России с учетом актуальной информации по видам заболеваний, вызванным ВПЧ, эффективности вакцинации, статистики в разрезе половозрастной структуры заболеваний, возрастным коэффициентам рождаемости. Расчеты приведены с учетом охвата вакцинацией в 50 и 70% и ожидаемой продолжительности жизни 12-летних девочек. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, рассчитывали на основе тарифов системы обязательного медицинского страхования. Учитывали средневзвешенную стоимость 1 дозы квадривалентной вакцины за период 2018 года, среднюю стоимость посещения педиатра перед каждым введением. Для оценки затрат использовали ставку дисконтирования 3,5% в год. Были посчитаны экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, прямые и непрямые медицинские расходы. **Результаты.** Экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, оценивается в 63,638 млрд руб. При охвате в 70% вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 41,792 млрд руб., предотвратить 4841 случай смерти от злокачественных новообразований и снизить потери, связанные с падением рождаемости, на 1100 детей в год. Эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку составит 13 327 руб., а суммарный экономический эффект за весь период моделирования — 31,653 млрд руб. **Заключение.** С учетом результатов моделирования, вакцинация 12-летних девочек против ВПЧ в России — экономически эффективная мера в профилактике заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, злокачественные новообразования, рак шейки матки, экономическая эффективность, бремя заболевания.

(Для цитирования: Баранов А.А., Плакида А.В., Намазова-Баранова Л.С., Семёнов М.А., Илюшина О.В., Гурецкий Е.В., Федосеенко М.В., Рудакова А.В. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (2): 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007)

## ОБОСНОВАНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем [1, 2], и причиной ряда онкологических заболеваний — рака шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, пениса, орофарингеального рака; аногенитальных (венерических) бородавок, а также респираторного рецидивирующего папилломатоза [2–4]. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых ~90% приходится на РШМ [4, 5]. В России РШМ занимает пятое место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин и второе — у женщин в возрасте до 45 лет [6]. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин до 45 лет РШМ занимает первое место [6]. Заболеваемость РШМ в России выросла с 17,35 на 100 тыс. женского населения в 2006 г. до 25,1 в 2016 [7, 8]. Злокачественные ВПЧ-ассоциированные новообразования характеризуются высокой летальностью и, поражая органы репродуктивной системы, влекут за собой потере репродуктивной способности [9].

Вакцинирование населения снижает частоту инфицирования ВПЧ [1], что может снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных нозологий [10]. Многие страны уже провели расчеты бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, экономической эффективности вакцинопрофилактики и приняли решение о необходимости введения вакцины против ВПЧ в национальные календари профилактических привив-

вок. В России пока не принято финальное решение по внедрению вакцины от ВПЧ в национальный календарь, в т.ч. из-за отсутствия согласованных расчетов эффективности.

Актуальность данной работы обусловлена отсутствием ранее проведенных исследований по оценке экономического и социального-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, учитывавших корректную локальную эпидемиологию, актуальные данные по эффективности вакцинации, в том числе с подробным описанием методики расчетов.

**Цель исследования** — определить экономическое и социально-демографическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России в разрезе следующих показателей: сумма потерь, смертность, рождаемость, продолжительность жизни, а также оценка влияния вакцинации против ВПЧ на данные показатели.

## МЕТОДЫ

Основное допущение модели — степень развития кондилом, темпы прогрессирования рассматриваемых злокачественных новообразований (ЗНО), вероятность смерти от ЗНО, вероятность рецидива (как в случае кондиломатоза, так и ЗНО) — по нашему мнению, не зависят от того, вызваны ли данные патологические состояния ВПЧ рассматриваемых в исследовании типов или они возникли по другим причинам. Данное допущение позволяет предположить, что использованные значения доли случаев патологических состояний, вызванных ВПЧ,

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Alexander V. Plakida<sup>2, 3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 4</sup>, Mikhail A. Semenov<sup>2</sup>, Olga V. Ilyushina<sup>2</sup>, Yevgeniy V. Guretskiy<sup>2</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>4</sup>, Alla V. Rudakova<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Alliance Consulting JSC, ACIG Group of Companies, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian presidential academy of national economy and public administration, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Scientific Research Institute of Children's Infections, Saint

<sup>6</sup> St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia

**Background.** The human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses and, according to WHO, the cause of 7.5% of all women deaths from cancer. Every year, more than 500,000 new cases of HPV-associated cancer are registered in the world, approximately 90% of which fall into cervical cancer category. **Aim.** The aim of the work was to determine the economic and socio-demographic burden of HPV-associated diseases in Russia by analyzing the following indicators: fertility, life expectancy and cost of vaccines, as well as the impact of HPV vaccination. **Methods.** Mathematical modeling was performed using epidemiological data on prevalence and mortality of HPV-associated diseases in Russia, taking into account current data on the types of HPV-related diseases, the effectiveness of vaccination, statistics by sex and age structure of diseases, and age-specific birth rates. The calculations were based on 50% and 70% vaccination coverage, and the average life expectancy of 12-year-old girls. Treatment cost was calculated based on the fees charged by mandatory health insurance system. The weighted average cost of 1 dose of quadrivalent vaccine in 2018, and average cost of visiting a pediatrician before each vaccination were taken into account. To estimate the cost, a discount rate of 3.5% per year was used. The economic burden of HPV-associated diseases, direct and indirect medical costs were calculated. **Results.** The economic burden of HPV-associated diseases is estimated at 63.638 billion rubles. 70% vaccination rate would reduce the economic burden by 41.792 billion rubles, prevent 4,841 deaths from malignant neoplasms and reduce losses associated with a fall in the birth rate by 1,100 children per year. The estimated economic effect of vaccination per vaccinated girl will be 13,327 rubles, and the total economic effect over the entire simulation period will be 31.653 billion rubles. **Conclusion.** Taking into account the results of modeling, vaccination of 12-year-old girls against HPV in Russia is a cost-effective measure in the prevention of HPV-associated diseases.

**Key words:** human papillomavirus, vaccination, malignant neoplasms, cervical cancer, economic efficiency, disease burden.

**(For citation:** Baranov Alexander A., Plakida Alexander V., Namazova-Baranova Leyla S., Semenov Mikhail A., Ilyushina Olga V., Guretskiy Yevgeniy V., Fedoseenko Marina V., Rudakova Alla V. Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007)

**Рис. 1.** Доля предотвращаемых при помощи вакцинации случаев для различных патологических состояний (охват вакцинацией 70%)  
**Fig. 1.** The proportion of preventable cases for various pathological conditions (70% vaccination coverage)



*Примечание.* РШМ — рак шейки матки, ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия.  
*Note.* CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

отражают долю ВПЧ-ассоциированного ущерба данных патологических состояний.

Для расчета доли предотвращаемых при помощи вакцинации случаев ЗНО эффективность вакцинации (в %) для каждого ВПЧ-ассоциированного состояния [11–14] умножалась на долю ЗНО, ассоциированных с ВПЧ [2, 14–20], и на охват вакцинацией, принятый в данной работе в зависимости от сценария исследования за 50% (половина популяции) и 70% (необходимый охват для получения значимых результатов [10]) соответственно (рис. 1).

Оценка бремени ЗНО строилась на основании статистических данных по показателям заболеваемости и смертности от ЗНО с учетом возрастной структуры, публикуемой ежегодно Московским научно-исследовательским онкологическим институтом (МНИОИ) им. П.А. Герцена [7]. В расчетах использовались показатели заболеваемости и смертности от ЗНО за 2016 г. как последние доступные данные на момент проведения исследования. Предполагалось, что такая оценка отражает текущую ситуацию с выявляемостью ЗНО. Принято допущение, что полученные значения могут использоваться в качестве прогнозных для будущих периодов.

В статистическом сборнике МНИОИ имени П.А. Герцена [7] данные по смертности от рака вульвы и рака влагалища (в возрастной структуре) приводятся для агрегированной группы «другие женские половые органы». Оценка возрастной структуры смертности для рака вульвы и рака влагалища строилась на основании возрастной структуры смертности для группы «другие женские половые органы» с учетом соотношения между уровнями заболеваемости для ЗНО локализаций, входящих в данную группу.

В случае РШМ использовалась оценка заболеваемости (впервые выявленные случаи) для различных стадий

(I–IV). При этом нами предполагалось, что возрастная структура заболеваемости для различных стадий одинакова.

На основании данных МНИОИ имени П.А. Герцена [7], частота рака заднего прохода и анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и ануса [7].

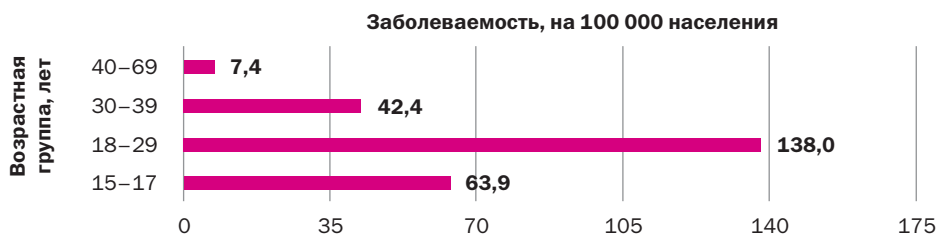
При оценке заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН; cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I–III были использованы результаты наблюдательного исследования по оценке количества вновь выявленных случаев заболевания в Омской области в период с 2002 по 2012 г. [21].

При моделировании учитывали анализ заболеваемости аногенитальными бородавками в Российской Федерации (РФ) за период 2005–2016 гг. и значения среднемноголетних уровней заболеваемости аногенитальными бородавками по различным половозрастным группам за период 2005–2016 гг. (рис. 2) [22, 23].

Для расчета бремени по интраэпителиальной неоплазии вульвы (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) использовалась модель заболеваемости по возрастам, полученная в результате 13-летнего ретроспективного исследования [24]. При расчете заболеваемости интраэпителиальной неоплазией влагалища (vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) использовались данные средней заболеваемости предраком влагалища [25]; распределение по возрастным группам в модели проводилось в пропорциях, равных VIN, ввиду отсутствия доступных данных по данной патологии.

При оценке бремени анализировались такие составляющие бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, как экономический и социально-демографический ущерб. Одна из составляющих экономической угрозы — прямой

**Рис. 2.** Среднемноголетние уровни заболеваемости аногенитальными бородавками по различным возрастным группам за период 2005–2016 гг. (на 100 000 населения) [23]  
**Fig. 2.** Mean annual incidence rates of anogenital warts in different age and sex groups for the period 2005–2016. (per 100,000) [23]



ущерб, отражающий расходы, связанные с оказанием медицинской помощи заболевшим. Вторая составляющая — не прямой ущерб, возникающий в связи с временной нетрудоспособностью заболевших (например, на время прохождения лечения), а также с потерями рабочей силы (в связи со смертью заболевших<sup>1</sup> в молодом возрасте). Кроме того, рассчитывалось снижение рождаемости, вызванное как ограничением или утратой репродуктивной способности в результате лечения РШМ, так и смертью женщин в репродуктивном возрасте от ассоциированных с ВПЧ злокачественных новообразований.

При расчете совокупного экономического ущерба от ВПЧ учитывались патологические состояния, связанные с ВПЧ, и указанные в показаниях к применению бивалентной и четырехвалентной вакцины: CIN I–III, злокачественные новообразования упомянутых выше локализаций (для РШМ выделялись стадии развития опухолевого процесса) и кондиломатоз. В анализе чувствительности также оценено бремя с учетом орофарингеального рака.

При расчете количества случаев, при которых оказывалась медицинская помощь, использовались данные заболеваемости по рассматриваемым патологическим состояниям с учетом численности женского населения. Введены поправочные коэффициенты, учитывающие долю ЗНО, выявленных посмертно, и включаемых в показатели о заболеваемости (так как медицинская помощь в данных случаях, очевидно, не оказывалась). Учитывалась доля отказов пациентов от лечения, в том числе по причине противопоказаний<sup>2</sup>.

**Число случаев лечения ЗНО = Заболеваемость ЗНО × Численность населения × (1 — Доля выявленных ЗНО посмертно) × (1 — Доля отказов от лечения — Доля противопоказаний к лечению).**

Затраты на оказание медицинской помощи при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, включающие в том числе стоимость дополнительных процедур, связанных с последующим наблюдением, рассчитывались на основании стоимости единиц объема медицинской помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС) в Санкт-Петербурге в 2018 г. [26].

Величина прямого экономического ущерба для каждой патологии оценивалась как совокупная средняя стоимость процедур одного случая, умноженная на количество случаев в год, с учетом доли патологических состояний, вызванных ВПЧ.

**Прямой ущерб ЗНО = Число случаев лечения ЗНО × Доля заболеваний, ассоциированных с ВПЧ × Стоимость случая ЗНО.**

Непрямой ущерб, возникающий в связи с временной нетрудоспособностью при каждом патологическом состоянии, рассчитывался на основе количества впервые выявленных случаев, когда оказывалась медицинская помощь (для кондиломатоза — оценка возникающих случаев заболевания) за год для различных возрастных групп и оцененной средней величины ущерба от одного случая в зависимости от возраста заболевшего. Предполагалось, что один рабочий день нетрудо-

способности одного занятого в среднем приносит ущерб экономике страны (валовой внутренний продукт, ВВП), равный:

$$\text{ВВП} \times \frac{1}{\text{число занятых в РФ}} \times \frac{1}{247 \text{ (кол-во рабочих дней в году)}}.$$

При расчете средней величины непрямого ущерба, связанного с лечением в каждом состоянии, в качестве продолжительности временной нетрудоспособности использовались информация о продолжительности госпитализации, определенной тарифами ОМС за 1 законченный случай лечения [26] и рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования РФ [27].

Предполагалось, что средняя выработка занятых не зависит от возраста. Тем не менее оцененная величина усредненного непрямого ущерба от одного случая зависит от возраста заболевшего, так как доля занятых сильно варьирует для различных возрастных групп.

Для каждого патологического состояния величина непрямого ущерба из-за временной нетрудоспособности от одного случая рассчитывалась по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Непрямой ущерб для возраста } t = \\ & \text{ВВП на душу трудоспособного населения} \times \\ & \times \text{Уровень занятости (для возраста } t) \times \\ & \times \frac{\text{Продолжительность нетрудоспособности}}{247}, \end{aligned}$$

где ВВП на душу трудоспособного населения — годовой объем ВВП РФ, приходящийся на одного занятого, Уровень занятости (для возраста  $t$ ) — величина уровня занятости для возрастной категории  $t$ , Продолжительность нетрудоспособности — число дней нетрудоспособности, связанное с лечением.

Формула для оценки совокупной величины ущерба имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} & \text{Непрямой ущерб} = \\ & = \sum_t \text{Число случаев лечения ЗНО} \times \\ & \times \text{Доля заболеваний, ассоциированных с ВПЧ} \times \\ & \times \text{Ущерб случая}_t. \end{aligned}$$

Подход, примененный при расчете непрямого экономического ущерба, возникающего вследствие смерти от ЗНО, в целом повторяет подход к оценке ущерба в результате временной нетрудоспособности. Предполагается, что в период, последующий смерти заболевшего, общество теряет величину, соответствующую объему годового ВВП на одного занятого, с поправкой на долю занятости в РФ для возраста, который был бы у заболевшего, если бы смерть не наступила.

Рассчитывался ущерб от каждого года, последующего за годом смерти ( $t_{\text{смерти}}$ ), на протяжении выбранного горизонта анализа ( $T_{\text{лет}}$ ):

$$\begin{aligned} & \text{Бремя одной смерти}_{t_{\text{смерти}}} = \\ & \sum_{t=t_{\text{смерти}}+1}^{t_{\text{смерти}}+T} \text{ВВП на душу трудоспособного населения} \times \\ & \times \text{Уровень занятости}_t \\ & \text{Бремя смертей} = \sum_{t=0}^{85+} \text{Бремя одной смерти}_t \times \\ & \text{Число смертей ВПЧ}_t. \end{aligned}$$

<sup>1</sup> Также должно иметь место снижение трудоспособности, связанное с последствиями радикального лечения ЗНО, однако в рамках данной работы соответствующий эффект не рассматривается.

<sup>2</sup> В опубликованных статистических данных (статистика МНИОИ имени П.А. Герцена [7]) приводятся значения, агрегированные для всех ЗНО.



ВПЧ-ассоциированные заболевания также находят отражение в снижении рождаемости. Это может происходить как по причине смерти от ЗНО женщин в детородном возрасте, так и вследствие лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, приводящего к временному ограничению или полной потере репродуктивной способности.

В расчете используется возрастной коэффициент рождаемости, показывающий соотношение между количеством рожденных живых детей за год женщинами различного возраста и количеством женщин в соответствующих возрастных группах.

На основании возрастного коэффициента рождаемости можно рассчитать количество детей, которых в среднем родит одна женщина в годы жизни с возраста  $T_{лет}$  и старше:

**Рождения одна женщина<sub>T</sub> =**

$$= \sum_{t=T}^{85+} \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t$$

Если предположить, что женщины, заболевшие ВПЧ-ассоциированными ЗНО, репрезентативно отражают популяцию женщин в РФ в части репродуктивного поведения, можно ожидать, что потеря репродуктивной функции в возрасте  $T$  или смерть женщины в возрасте  $T$  приведет к уменьшению числа рождений, определяемых данной формулой.

Совокупное снижение числа рождений, связанное со смертью в трудоспособном возрасте или утратой репродуктивной функции, определяется как сумма для всех возрастов числа случаев для данного возраста (число ВПЧ-ассоциированных ЗНО репродуктивных органов, включая выявленные посмертно), умноженное на средний ущерб в данном возрасте от одного случая:

**Сокращение числа рождений (постоянное) =**

$$\sum_{t=15}^{85+} \left( \text{Число случаев РШМ}_t \times \sum_{t=T}^{85+} \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t \right)$$

В случае временных ограничений репродуктивной функции используется в целом та же логика расчета, но с разницей, что сокращение числа рождений от одного случая ЦИН III рассматривается на период в течение 1 года с момента постановки диагноза:

**Сокращение числа рождений (временное) =**

$$\sum_{t=15}^{85+} (\text{Число случаев ЦИН III}_t \times \text{Возрастной коэффициент рождаемости}_t)$$

При расчете величины бремени ВПЧ, которое может быть предотвращено за счет вакцинации, применялся в целом тот же подход, что и для оценки бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Различие заключается в том, что вместо доли патологических состояний, вызываемых ВПЧ, в расчете использовались доли от общего количества патологических состояний, предотвращаемых при помощи вакцинации, учитывающие эффективность вакцин против различных типов ВПЧ, а также охват

вакцинацией. Формула для расчета предотвращаемых при помощи вакцинации доли от общего количества случаев для каждого патологического состояния будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} &= \\ &= (\text{Доля вызв ВПЧ}_{6,11} \times \\ &\times \text{Эффективность вакцин}_{6,11} + \\ &+ \text{Доля вызв ВПЧ}_{16,18} \times \\ &\times \text{Эффективность вакцин}_{16,18}) \times \\ &\times \text{Охват вакцинацией.} \end{aligned}$$

Формулы для расчета величины прямого ущерба и сокращения рождаемости примут вид:

$$\begin{aligned} \text{Предотвращенный прямой ущерб} &= \\ &= \text{Число случаев лечения} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} \times \\ &\times \text{Стоимость случая.} \end{aligned}$$

**Предотвращенное сокращение рождений =**

$$\begin{aligned} &= \text{Число случаев заболеваний (потеря} \\ &\text{репродуктивной способности)} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных ВПЧ} \times \\ &\times \text{Уровень рождаемости} + \\ &+ \text{Число случаев заболеваний (ограничение} \\ &\text{репродуктивной способности)} \times \\ &\times \text{Доля предотвращенных случаев ВПЧ} \times \\ &\times \text{Уровень рождаемости.} \end{aligned}$$

Для расчета эффекта вакцинации на одну девочку прогноз вероятности проводился в предположении сохранения показателей заболеваемости, ассоциированных с ВПЧ болезней и смертности от ассоциированных с ВПЧ ЗНО, применении тех же подходов к оказанию помощи больным, которые наблюдались на момент проведения исследования. Предполагалось, что прогнозная вероятность обнаружения заболевания в популяции непривитых в некотором возрасте равна текущему уровню заболеваемости в соответствующем возрасте (в пересчете показателя заболеваемости «на 100 тыс.» в показатель на «одного человека»), а вероятность смерти от определенного ЗНО — текущему уровню смертности (согласно данным Федеральной службы государственной статистики) от данного ЗНО в соответствующем возрасте.

Доля ущерба, предупреждаемого при проведении вакцинации, определяется степенью, с которой каждое патологическое состояние ассоциировано с ВПЧ, а также эффективностью вакцины против соответствующих типов вируса.

Для каждого рассматриваемого заболевания для гипотетически вакцинированной девочки для каждого возраста рассчитывалось математическое ожидание предупрежденного ущерба, возникающего с заболеваемостью (лечение):

$$\begin{aligned} \text{Предотвращенный ущерб случая лечения}_t &= \\ &= \text{Доля предупреждения ущерба} \times \\ &\times \text{Заболеваемость}_t \times (1 - \text{Доля отказов} - \\ &- \text{Доля противопоказаний}) \times \\ &\times (\text{Прямой ущерб случай} + \\ &+ \text{Непрямой ущерб случай}_t). \end{aligned}$$

Приведенный на момент вакцинации совокупный эффект от предупреждения заболеваемости (лечение) рассчитывался путем суммирования на горизонте анализа  $T$  с применением дисконтирования (ставка 3,5%):

$$\sum_{t=13}^{12+T} \frac{\text{Ущерб случая лечения}_{t+12}}{(1+d)^t}$$

Расчет предупреждаемого ущерба от смертей рассчитывался путем суммирования величин предотвра-

ущерба от смертей в различных возрастах ( $t$ ) в диапазоне от года, следующего за годом вакцинации, в рамках горизонта анализа ( $T$ ). В свою очередь эффект от предотвращенной смерти рассчитывался по предотвращенной ранее методике, где суммирование выработки также осуществлялось в рамках рассматриваемого горизонта анализа:

$$\sum_{t=13}^{12+T} \text{Смертность}_t \times \text{Предотвращенный ущерб смерти}_t = \sum_{t=13}^{12+T} \text{Смертность}_t \times \left( \sum_{t=13}^{12+T} \frac{\text{ВВП на душу трудоспособного населения}}{247} \times \text{Уровень занятости}_t \times \text{Доля предупрежденного ущерба} \right)$$

Предотвращаемый ущерб на одну девочку позволяет произвести расчет суммарного экономического эффекта, который служит накопительным показателем потенциальной экономической выгоды, генерируемой женской вакцинируемой популяцией.

$$\text{Суммарный экономический эффект} = \frac{\text{((Совокупный предотвращаемый ущерб на 1 девочку — Затраты на вакцинацию 1 девочки) \times \text{Количество вакцинируемых})}{10^6}$$

Для определения числа вакцинируемых учитывали все женское население, начиная с возраста 12 лет, умноженное на 70% охват вакцинацией.

Для расчета экономической эффективности вакцинации используется показатель отношения затрат на вакцинацию к количеству лет сохраненной жизни в 1 году. Этот показатель сравнивается с годовым ВВП на душу трудоспособного населения.

$$CER \left( \frac{\text{затраты}}{LYG} \right) =$$

$$\frac{\text{(Затраты на вакцинацию всей женской популяции за 1 год / Количество лет сохраненной жизни в 1 году)}}{}$$

Оценивая затраты на вакцинацию 1 девочки, учитывали средневзвешенную стоимость 1 дозы квадрина-лентной вакцины по данным базы Headway за период январь 2018 – декабрь 2018 (5553 руб.) и затраты на посещение педиатра по тарифам ОМС (780,5 руб.) [26]. Цена за бивалентную вакцину не учитывалась, так как данная вакцина не применяется для профилактики всех описанных выше ВПЧ-заболеваний с точки зрения тендерной спецификации.

Прогноз количества лет сохраненной жизни велся на основе числа предотвращенных вакцинацией смертей и ожидаемой продолжительности жизни при рождении в 2006 году (12-летний возраст к 2018 году) — 73,3 года (согласно данным Федеральной службы государственной статистики).

**Годы сохраненной жизни =**

$$\left( \sum_{t=12}^{73,3} \text{Число предотвращенных смертей вакцинацией}_t \times \text{Ожидаемая продолжительность жизни} - T \right)$$

Расчет влияния вакцинации на общую продолжительность жизни ведется двумя способами:

1. Разница в общей продолжительности жизни по всей вакцинированной популяции (месяцев) равна:

$$\frac{\text{Лет сохраненной жизни}}{\text{Количество вакцинированных женщин за весь период вакцинации}} \times 12 \times 74,$$

где 12 — количество месяцев, а 74 — количество лет вакцинации 12-летних девочек для вакцинации всей популяции.

Число вакцинируемых женщин за весь период вакцинации равнялось 47 926 000 (количество женщин в возрасте 12 лет и более в РФ в 2016 г., согласно статистике, умноженное на значение охвата).

2. Число сохраненных лет жизни для вакцинированной женщины по сравнению с женщиной, умершей от заболеваний, ассоциированных с ВПЧ (лет):

$$\frac{\sum_{t=12}^{73} \text{Количество лет несохраненной жизни}_t}{\sum_{t=12}^{73} \text{Число вызываемых ассоц. с ВПЧ случаев смертей жен. } t}$$

### АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Проведен однофакторный анализ чувствительности результатов оценки экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний к варибельности исходных параметров. Варьировали следующие переменные:

- 1) распространенность аногенитального кондиломатоза (согласно мировым данным);
- 2) учет ВПЧ-ассоциированных заболеваний, не включенных в инструкции по применению вакцин (орофарингеальный рак).

Реальная заболеваемость аногенитальным кондиломатозом в РФ может быть значительно выше данных официальной статистики, так как описанные выше показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок [28]. Было проведено моделирование с учетом систематического обзора Н. Patel и соавт. [29], в котором были обобщены мировые данные по распространенности аногенитального кондиломатоза в период с 2001 по 2012 г. В результате средняя заболеваемость аногенитальным кондиломатозом среди мужчин составляет 103–168, в среднем 137 случаев на 100 000, среди женщин — 76–191, в среднем 120,5 случаев на 100 000 [29].

При проведении анализа чувствительности учитывали также заболеваемость и смертность от орофарингеального рака [7], который в базовый сценарий не включен, согласно инструкциям по применению вакцины против ВПЧ. Однако данные об ассоциированности данного заболевания с ВПЧ были доказаны в большом количестве исследований.

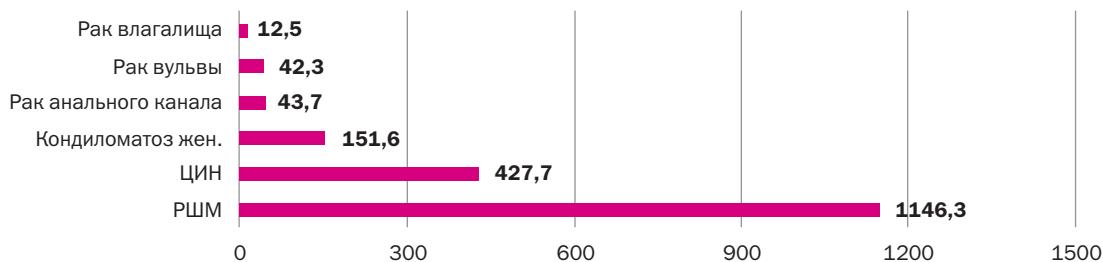
По данным исследования Х. Castellsagué [30], посвященного ассоциированности ЗНО головы и шеи с ВПЧ у 3680 пациентов, было показано, что ВПЧ обнаруживается в 19,9% случаев рака головы и шеи, из которых 93,8% [88,8–97,0] были связаны с типами ВПЧ 6/11/16/18. Учитывая данные о 100% эффективности вакцинации в отношении данных типов из исследования Т. Luostarinen [11], расчетная эффективность составила 18,2%.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Совокупная оценка расходов на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний (прямой ущерб) составила 1,916 млрд. рублей в год. Структура прямого ущерба в разрезе по заболеваниям представлена на рис. 3.

**Рис. 3.** Величина прямого ущерба в год, связанная с лечением различных патологических состояний, вызванных вирусом папилломы человека (млн рублей в год)

**Fig. 3.** Direct annual economic burden of treating various pathological conditions caused by the human papillomavirus (million rubles per year)

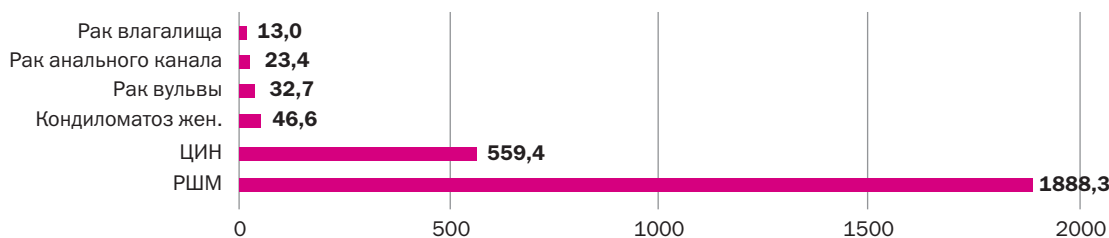


Примечание. ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки.

Note. CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

**Рис. 4.** Величина непрямого ущерба в год, связанная с лечением различных патологических состояний, вызванных вирусом папилломы человека (млн рублей в год)

**Fig. 4.** Indirect annual economic burden of treating various pathological conditions caused by the human papillomavirus (million rubles per year)



Примечание. ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки.

Note. CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia.

Совокупная оценка непрямого ущерба, вызываемого временной нетрудоспособностью при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, составила 2,897 млрд рублей в год. Структура прямого ущерба в разрезе по заболеваниям представлена на рис. 4.

Совокупная оценка непрямого ущерба, вызываемого смертью от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, составила 58,826 млрд рублей в год (табл. 1).

Сокращение количества рождений детей из-за ВПЧ-ассоциированных патологий оценивается в 1575.

Результаты расчета бремени ВПЧ, которое может быть предотвращено за год при охвате вакцинацией на уровне 50 и 70%, представлено в табл. 2, 3.

Снижение бремени в данной модели пропорционально охвату вакцинацией. Соответственно увеличение охвата с 50 до 70% дополнительно сократит бремя на 11 941 млн руб.

Величины эффекта на одну вакцинированную девочку при горизонте анализа 50 лет представлены в табл. 4.

**Таблица 1.** Совокупный непрямо экономический ущерб вследствие смерти от злокачественных новообразований различных локализаций, млн рублей в год

**Table 1.** Aggregate indirect economic losses caused by death from malignant neoplasms of various sites, million rubles a year

Рак шейки матки	ЦИН (при переходе в рак шейки матки)	Рак вульвы	Рак анального канала	Рак влагалища
46 480	10 551	1052	408	335

**Таблица 2.** Бремя вируса папилломы человека в год, которое может быть предотвращено путем вакцинации (охват вакцинацией — 50%)

**Table 2.** Socio-economic burden of human papillomavirus infection per year, which can be prevented by vaccination (vaccination coverage — 50%)

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, млн руб.	352	475	29	76	22
Непрямой ущерб, млн руб.	274	1 109	24	23	12
Смерть, млн руб.	3 318	23 240	693	-	204
Итого, млн руб.	29 851				
Рождаемость, кол-во детей	786				

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, РШМ — рак шейки матки, ЗНО — злокачественное новообразование.

Note. Here and in Tables 3, 4: CCA — cervical cancer, CIN — cervical intraepithelial neoplasia, MN — malignant neoplasm.

**Таблица 3.** Бремя вируса папилломы человека в год, которое может быть предотвращено путем вакцинации (охват вакцинацией — 70%)

**Table 3.** Socio-economic burden of human papillomavirus infection per year, which can be prevented by vaccination (70% vaccination coverage)

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, млн руб.	493	665	41	106	31
Непрямой ущерб, млн руб.	384	1 553	33	33	16
Смерть, млн руб.	4646	32 536	971	-	285
Итого, млн руб.	41 792				
Рождаемость, кол-во детей	1100				

**Таблица 4.** Совокупный ущерб на одну вакцинированную девочку, предотвращаемый на горизонте 50 лет

**Table 4.** Cumulative damage per vaccinated girl preventable in 50 years from now

Показатель	ЦИН	РШМ	Прочие ЗНО	Кондиломатоз	Рак анального канала
Прямой ущерб, руб.	178	228	5	96	4
Непрямой ущерб, руб.	178	687	11	24	23
Смерть, руб.	1104	10 437	280	-	72
Итого, руб.	13 327				

Таким образом, суммарный экономический эффект с учетом расходов на вакцинацию равен:  $((13\ 327 - 12\ 667) \times 47\ 925\ 738) / 10^6 = 31\ 653$  млрд. руб.

Расчет затраты-эффективность дает величину 104 тыс. руб. за 1 год сохраненной жизни.

Расчет числа сохраненных лет жизни для вакцинированной женщины по сравнению с женщиной, умершей от заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, равно  $120\ 391 / 5797 = 20,8$  лет.

Анализ чувствительности показал, что с учетом мировой статистики по заболеваемости кондиломатозом и ассоциированности случаев орофарингеального рака с ВПЧ:

- общее экономическое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний вырастет на 3,6% и составит 66,000 млрд руб.;
- вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 43,505 млрд руб., что на 3,7% превышает снижение бремени в базовом варианте;
- эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку вырастет на 4,5% и составит 13 940 руб., суммарный экономический эффект за весь период моделирования составит 60,991 млрд руб.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2017 год, вакцинация против ВПЧ введена в 80 странах мира, покрывая 22% когорты 15-летних девочек [31]. Вакцинацию против ВПЧ используют практически все страны Северной и Южной Америки, большинство стран Западной Европы, Австралия и отдельные страны Азии и Африки. При этом введение вакцинации в стране не означает тотальную вакцинацию женского населения или даже 12-летних девочек — охват вакцинацией значительно отличается по странам. Так, в 2017 г. в Австралии охват двумя дозами вакцины достиг 86% [32], а в США — только 57,7% [33] (для девочек 13–17 лет).

Следует отметить, что в других странах проводились исследования, аналогичные данному, для оценки экономической эффективности вакцинации против ВПЧ

для снижения заболеваемости РШМ и прочими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, и для снижения ассоциированного с инфекцией бремени. Например, в Австралии в 2007 г. перед решением о включении вакцины против ВПЧ в календарь прививок была опубликована статья [34] со сравнением предотвращаемого вакцинацией бремени и стоимости вакцинации с подтверждением экономической эффективности. Установлено, что вакцинация в сочетании со скринингом более фармакоэкономически эффективна в сравнении со скринингом в отдельности: при цене одной дозы вакцины \$115 инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» равнялся \$51 103 за один год сохраненной жизни и \$18 735 за один год качественной жизни (quality-adjusted life year or quality-adjusted life-year, QALY), что ниже порога готовности платить, принятого в системе здравоохранения Австралии.

Также опубликованы статьи в 2017 г. в Германии [35], в 2015 г. в Гондурасе [36], в 2010 г. в Малайзии [37] и многие другие, в которых продемонстрированы экономическая эффективность вакцинации и ожидаемое снижение смертности. Кроме того, Всемирной организацией здравоохранения проведены моделирования по оценке эффективности вакцинации против ВПЧ для 179 стран. По результатам данной работы выявлено, что в 156 странах мира вакцинация является экономически высокоэффективной (затраты за 1 сохраненный год жизни с учетом нетрудоспособности ниже валового внутреннего продукта страны) [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрегируя основные результаты, экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, оценивается в 63,638 млрд руб. При охвате в 70% вакцинация позволит снизить экономическое бремя заболеваний на 41,792 млрд руб., предотвратить 4841 случай смерти от ЗНО и снизить потери, связанные с падением рождаемости, на 1100 детей в год. Эффект вакцинации на 1 вакцинированную девочку составит 13 327 руб.,



а суммарный экономический эффект за весь период моделирования — 31,653 млрд руб. Затраты на 1 год сохраненной жизни равны 104 тыс. руб., что существенно меньше годового ВВП на душу трудоспособного населения в 1270 тыс. руб.

С учетом приведенных результатов моделирования вакцинация 12-летних девочек против ВПЧ в России является экономически эффективной мерой в профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенек Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент

(Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**А.А. Баранов**

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**А.В. Плакида**

<https://orcid.org/0000-0002-6805-801X>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**М.А. Семёнов**

<https://orcid.org/0000-0002-1777-098X>

**О.В. Илюшина**

<https://orcid.org/0000-0003-2304-3452>

**Е.В. Гурецкий**

<https://orcid.org/0000-0001-5107-6716>

**М.В. Федосеенко**

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. — 2016. — №12. — С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, KhlebkoVA YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Meditsinskij sovet*. 2016;(12):120–125. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-120-125.
2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
3. Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):227–234. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.007.
4. Forman D, Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
5. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
6. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Russian Federation: human papillomavirus and related diseases report [Internet]. Summary report posted at on 7 October 2016 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.hpvcenre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
7. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)* [электронный ресурс]. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. — 250 с. [*Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV [internet]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2016.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf). Ссылка активна на 15.01.2019.
8. *Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность)* [электронный ресурс]. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2009. — 244 с. [*Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed by Chissov VI, Starinskij VV, Petrova GV. [internet]. Moscow: FGU «MNI OI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii»; 2009. 244 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2007.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2007.pdf). Ссылка активна на 15.01.2019.
9. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадри-валентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Медицинский совет*. — 2016. — №19. — С. 103–108. [Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditsinskij sovet*. 2016;(19):103–108. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108.
10. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №1. — С. 74–78. [Shakhtaktinskaya FC, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Human papilloma virus. Prevention of HPV-associated diseases. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):74–78. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1250.
11. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018;142:2186–2187. doi: 10.1002/ijc.31231.
12. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018;66 Issue 3:339–345. doi: 10.1093/cid/cix797.
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–1943. doi: 10.1056/NEJMoa061760.
14. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915–1927. doi: 10.1056/NEJMoa061741.
15. Шипулина О.Ю. *Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. — 24 с. [Shipulina OYu. *Epidemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkogineko-logicheskoi patologii papillomavirusnoi etiologii*. [dissertation abstract] Moscow; 2013. 24 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(shipulina\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(shipulina).pdf). Ссылка активна на 15.01.2019.
16. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al.; HPV VAP Study Group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015;136(1):98–107. doi: 10.1002/ijc.28963.
17. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607–615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
18. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

*Ann Oncol.* 2017;28 Issue (suppl 4):iv72–iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220.

19. Alemany L, Saunier M, Tinococ L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846–2854. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.018.

20. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al.; HPV VVAP Study Group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450–3461. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.

21. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования) // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2013. — Т.13. — №4. — С. 13–17. [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Samosudova IB. Epidemiological aspects of cervical precancer in a female population of Omsk (according to the data of a randomized study). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(4):13–17. (In Russ.)]

22. Лопухов П.Д. *Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 2018. [Lopukhov PD. *Nauchno-metodicheskoe obosnovanie napravlenij optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki papillomavirusnoj infektsii.* [dissertation abstract] Moscow: Pervyj MGIMU im. I.M. Sechenova (Sechenovskij Universitet); 2018. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(lopukhov\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(lopukhov).pdf). Ссылка активна на 14.01.2019.

23. Лопухов П.Д., Брико Н.И., Цапкова Н.Н., и др. Злокачественные и доброкачественные новообразования, обусловленные вирусом папилломы человека, в Российской Федерации и в Москве // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2016. — №4. — С. 52–56. [Lopukhov PD, Briko NI, Tsapkova NN, et al. Malignant and benign neoplasms caused by human papillomavirus in the Russian Federation and in Moscow. *Epidemiol Infekc Bolezni.* 2016;(4):52–56. (In Russ.)]

24. Anastasiadis P, Skaphida P, Koutlaki N, et al. Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias. 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(2):74–79. doi: 10.1007/s004040000083.

25. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Res.* 2013;33(1):29–38.

26. Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. Прил. 4; 6; 12 [интернет]. — СПб.; 2018. [Territorial'nyj fond OMS Sankt-Peterburga. General'noe tarifnoe soglasenie. Pril. 4; 6; 12 [internet]. Sankt-Peterburg; 2018. (In Russ.)] Доступно по: [https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts\\_na\\_2019\\_0.zip](https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts_na_2019_0.zip). Ссылка активна на 15.01.2019.

27. Минздрав РФ. *Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)* [электронный ресурс]. — М.; 2000. [Minzdrav RF. *Orientirovochnye sroki*

*vremennoj netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennykh zabolevaniyakh i travmakh (v sootvetstvii s MKB-10)* [elektronnyj resurs]. Moscow; 2000. (In Russ.)] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902358945>. Ссылка активна на 15.01.2019.

28. Перламутров Ю.Н., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Чернова Н.И. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками.* — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015. [Perlamutrov YuN, Rakhmatulina MR, Sokolovskij EV, Chernova NI. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh anogenital'nymi (venericheskimi) borodavkami.* Moscow: Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015. (In Russ.)] Доступно по: [www.cniki.ru/docs/clinic\\_recs/infektsii.../Аногенитальные%20бородавки.doc](http://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/infektsii.../Аногенитальные%20бородавки.doc). Ссылка активна на 12.01.2019.

29. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13:39. doi: 10.1186/1471-2334-13-39.

30. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al.; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.

31. World Health Organization. Progress and challenges with achieving universal immunization coverage. 2017 WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage [internet]. Available from: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/who-immuniz.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf?ua=1).

32. National HPV vaccination program register. HPV vaccination coverage 2017 [internet]. Available from: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2017>.

33. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 Adolescent human papillomavirus (hpv) vaccination coverage report [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/teenavaxview/data-reports/hpv/reports/2017.html>.

34. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian national cervical cancer screening program. *Sex Health.* 2007;4(3):165–175. doi: 10.1071/SH07043.

35. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017;15:18. doi: 10.1186/s12962-017-0080-9.

36. Aguilar IB, Mendoza LO, García O, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of the human papillomavirus vaccine in Honduras. *Vaccine.* 2015;33 Suppl 1:A167–173. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.067.

37. Ezat SW, Aljunid S. Comparative cost-effectiveness of HPV vaccines in the prevention of cervical cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):943–951.

38. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(7):e406–414. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70237-2.