

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ПУТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

М.Х. Каттаходжаева, Н.Ж. Сулейманова, Н.Дж. Муратова, З.Дж. Амонова, Э.Э. Каршиева

*Ташкентский Государственный стоматологический институт,
кафедра офтальмологии с курсом гинекологии*

Папилломавирусы человека (ВПЧ) передаются половым путем и часто встречаются у молодых людей. Обычно они нейтрализуются иммунной системой. Однако, продолжительное присутствие ВПЧ высокого риска (ВР) может приводить к развитию аномальных клеток шейки матки; это состояние считается предраковым, если поверхностный слой шейки поражен, хотя бы на две трети. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – один из распространенных вирусов, который в более поздние годы жизни может вызвать около 6 различных типов рака. Рак может развиваться годы, а иногда и десятилетия после заражения человеком ВПЧ.

Ключевые слова: (РШМ) рак шейки матки; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; вирус папилломы человека, первичная профилактика, скрининг.

Bachadon bo'yni saraton oldi va saratoni kasalliklari rivojlanishida papillomavirus infeksiyasini roliga va profilaktikasiga zamonaviy qarashlar

М.Х. Каттаходжаева, Н.Ж. Сулейманова, Н.Дж. Муратова, З.Дж. Амонова, Э.Э. Каршиева

Inson papillomaviruslari (IPV) jinsiy yo'l bilan yuqadi va ko'pincha yoshlarda kuzatiladi. Ular odatda immun tizimi tomonidan zararsizlantiriladi. Biroq, IPV yuqori xavfining davomiy mavjudligi g'ayritabiiy bachadon hujayralari rivojlanishiga olib kelishi mumkin; bachadon bo'ynining kamida uchdan ikki qism sirt qatlami zararlangan, bu holat saraton oldi holati hisoblanadi. Inson papillomavirusi (IPV) – kelajakda saraton kasalligining 6 xil turiga olib kelishi mumkin bo'lgan keng tarqalgan virusdir. IPV bilan zararlangandan so'ng insonlarda saraton kasalligi yillar davomida rivojlanishi mumkin, ba'zan esa o'n yillardan so'ng rivojlanadi.

Tayanch so'zlar: bachadon bo'yni saratoni; bachadon ichi neoplaziyasi; inson papillomavirusi, birlamchi oldini olish, skrining.

Contemporary views on the role of genital papillomaviral infection in the development of precancerous diseases and cervical cancer, ways of their prevention

M.Kh. Kattaxodjayeva, N.J. Sulaymonova, N.J. Muratova, Z.J. Amonova, E.E. Qarshiyeva

Human papillomaviruses (HPV) are sexually transmitted and often occur in young people. They are usually neutralized by the immune system. However, the continued presence of high-risk HPV (HR) can lead to the development of abnormal cervical cells; this condition is considered precancerous if at least two-thirds of the surface layer of the cervix is affected. Human papillomavirus (HPV) is a common virus that can cause about 6 different types of cancer in later life. Cancer can develop years, and sometimes decades, after a person is infected with HPV.

Key words: cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus, primary prevention, screening.

По эпидемиологическим оценкам, вирусом папилломы человека (ВПЧ) в мире инфицировано 9-13% населения, или приблизительно, 630 млн. человек. В течение жизни риск встречи с возбудителем ВПЧ составляет для женщины около 85% [5]. Вирус папилломы человека относится к ДНК-содержащим вирусам. Он обладает тропностью к эпителию генитальной области, и способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Большинство папилломавирусных инфекций являются доброкачественными и транзитными, однако, персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к развитию рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, полового члена и ануса. В большинстве случаев развитие рака связано с инфицированием двумя типами вируса – 16 и 18 (при этом, вирус 18 типа обнаруживается в 2 раза реже 16 типа), ответственными примерно за 70% случаев рака шейки матки, который в настоящее время занимает лидирующие позиции по показателям женской смертности от онкологических болезней [10]. Третье и четвертое места по распространенности занимают ВПЧ 31-го и 45-го генотипов. Важно помнить, что встречается 2 гистологических типа злокачественных новообразований шейки матки: плоскоклеточный рак из плоскоклеточного эпителия эктоцервикса и аденокарцинома из

цилиндрического эпителия. При этом, аденокарцинома – наиболее сложный для диагностики тип опухоли. Плоскоклеточный рак вызывают ВПЧ 16-го и 31-го генотипов, а аденокарциному – ВПЧ 18-го и 45-го типов.

Основной путь передачи вируса – половой. По данным С. Critchlow [46], частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17-21% женщин, при наличии 5 и более – у 69-83%.

К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся: ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции (*Chlamydia trachomatis*, генитальный герпес, бактериальный вагиноз). В течение первого года инфицирования ВПЧ элиминация вируса происходит в 70% случаев и в 91% – в течение 2 лет. Нахождение в организме женщины одного и того же типа ВПЧ в течение 2 лет и более рассматривается как его персистенция.

До последнего времени единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась его вторичная профилактика – скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение болезней, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. По современной классификации данные предраковые заболевания обозначаются термином «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», сокращенно CIN. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности его первичной профилактики путем создания вакцин, предупреждающих инфицирова-

ние онкогенными типами вируса папилломы человека [39]. На сегодняшний день в мире существуют две вакцины против ВПЧ. Вакцина против 2-х онкогенных типов ВПЧ [16,18] и 2-х неонкогенных типов ВПЧ [6,11] «Гардасил» была зарегистрирована в июне 2006 г. в США, в России – в ноябре 2006 г. [3]. А в июле 2007 г. в Австралии впервые была зарегистрирована другая вакцина против двух типов ВПЧ (16 и 18) – «Церварикс» (Бельгия) [46]. К концу 2008 года эта вакцина зарегистрирована уже в 88 странах, в том числе на постсоветском пространстве – России, Украине, Белоруссии, Казахстане, Молдове, Азербайджане и Грузии. Изучение иммуногенности, реактогенности и эффективности двухвалентной вакцины началось в США, Канаде и Бразилии в 2001 г. с клинических испытаний, в которых приняло участие 1113 женщин и девушек в возрасте от 15 до 25 лет, серонегативных в отношении 16 и 18 типов ВПЧ [25]. В дальнейшем в это исследование были включены более 30 000 женщин из 25 стран мира (как серонегативных, так и с персистирующей ВПЧ-инфекцией) в возрасте от 10 до 55 лет [32]. Защищая от заражения самыми распространенными типами вируса папилломы человека, а именно 16-м и 18-м, двухвалентная вакцина помогает предотвратить такие серьезные заболевания, как рак шейки матки, рак вульвы и влагалища, а также дисплазию шейки матки [16]. Каждая доза вакцины содержит 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 16-го типа, 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 18-го типа вируса папилломы человека и инновационную адьювантную систему AS04. AS04 состоит из 50 мкг монофосфорил липида А (МФЛ А) – неспецифического стимулятора иммунной системы, комбинированного с 500 мкг гидроксида алюминия. При этом L1 вирусоподобные частицы и монофосфорил липид А адсорбированы на частицах гидроксида алюминия. L1 вирусоподобные частицы высоко иммуногенны, т.к. имеют антигенную активность и внешнее сходство (по форме и размеру) с вирусом, вызывающим папилломавирусную инфекцию [35]. Впервые запатентованная компанией ГлаксоСмитКляйн адьювантная система AS04 была применена в вакцине «Эндже-рикс В» для формирования иммунного ответа у пациентов с иммунодефицитными состояниями [13]. Эта система была включена в вакцину против ВПЧ также для обеспечения выраженного иммунного ответа, по продолжительности превосходящего таковой при использовании солей алюминия в качестве адьюванта. Титр антител при использовании AS04 был минимум вдвое выше в течение четырех лет после введения первой дозы, а количество В лимфоцитов памяти превосходило приблизительно вдвое на протяжении двух лет после введения первой дозы [33]. Использование AS04-системы особенно важно для предотвращения болезней, обусловленных длительной персистенцией вируса, так как защиты после перенесенной естественной ВПЧ-инфекции не всегда достаточно для предотвращения персистенции ВПЧ или последующего повторного инфицирования [25]. В рандомизированном двойном слепом исследовании вакцина против ВПЧ-инфекции 16-го и 18-го типов продемонстрировала высокую эффективность у женщин всех возрастных групп (от 10 до 55 лет) [37].

Наиболее эффективным мероприятием, позволяющим управлять инфекционными заболеваниями, яв-

ляется иммунопрофилактика [44]. Вакцинация от ВПЧ – средство первичной профилактики, направленное на восприимчивый организм и предотвращающее развитие патологических изменений. Она стала доступна лишь с 2006 года, однако получила широкое распространение и уже к 2012 году входила в Национальные программы иммунизации (НПИ) 40 стран мира. В Европе число стран, включивших ВПЧ вакцинацию в свои НПИ выросло с 3 в 2007 году до 22 в 2012 [7]. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database), на конец 2017 года вакцинация против ВПЧ включена в НПИ 86 стран мира и в 2 странах включена частично (например, в России ВПЧ вакцинация входит в ряд Региональных календарей профилактических прививок Субъектов Федерации). На текущий момент во многих странах мира доступны две ВПЧ-вакцины: двухвалентная (ВПЧ 16 и 18) и четырехвалентная (ВПЧ 6, 11, 16 и 18). Кроме того, в декабре 2014 года в США была зарегистрирована третья – девятивалентная вакцина (ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) [14;18;20].

Антигенной основой ВПЧ-вакцин являются полученные по рекомбинантной ДНК-технологии вирусные белки L1, одним из свойств которых является склонность к самосборке в вирусоподобные частицы (VLP). VLP не содержат в себе ДНК и, следовательно, не могут вызывать инфекционный процесс. Инъекция VLP ВПЧ вызывает сильный и продолжительный типоспецифический иммунный ответ [2].

Двухвалентная и четырехвалентная вакцины продемонстрировали высокую эффективность в отношении образований, обусловленных вакцинными типами, показав также возможность формирования перекрестного иммунитета к ряду не вакцинных типов. Каждая вакцина прошла по два крупных клинических исследования 3 фазы (FUTURE I и FUTURE II – четырехвалентная, PATRICIA и CVT – двухвалентная). Все исследования имели большую выборку участников (5 000-18 500 вакцинированных), были слепыми, рандомизированными и контролируруемыми, включали девушек в возрасте 15-26 лет. В ходе данных исследований была показана высокая иммуногенность, безопасность и эффективность вакцин [34].

Внедрение вакцинации в НПИ позволяет получать сведения об эффективности вакцин непосредственно в полевых условиях. Первой страной, включившей ВПЧ-вакцинацию в свою НПИ, была Австралия (с 2007 года, четырехвалентная вакцина). Изначально была введена плановая иммунизация девочек 12-13 лет и туровая иммунизация девушек 14-26 лет. В дальнейшем программа иммунизации претерпевала ряд изменений и на данный момент она включает: плановую вакцинацию мальчиков и девочек 12-13 лет (в 2014 году была проведена туровая вакцинация для мальчиков 14-15 лет). Опыт применения четырехвалентной ВПЧ вакцины в Австралии продемонстрировал её эффективность в отношении дисплазий шейки матки высокой степени (снижение риска возникновения на 46%) и низкой степени (снижение риска на 34%) среди молодых женщин [8]. Помимо того, поскольку вакцина включает антигены ВПЧ 6 и 11 типов, она показывает высокую эффективность в снижении заболеваемости АБ, что особенно наглядно ввиду сравнительно более

короткого инкубационного периода АБ по сравнению с злокачественными проявлениями ПВИ. В течение 5 лет в Австралии произошло значительное снижение заболеваемости АБ: среди девушек до 21 года – на 92,6%, 21-30 лет – на 72,6%; среди гетеросексуальных мужчин до 21 года – на 81,8%, 21-30 лет – на 51,1% [1].

Первые положительные результаты в виде снижения заболеваемости АБ в странах, начавших массовую иммунизацию против ВПЧ, демонстрируют прямую зависимость данного снижения от охвата вакцинацией целевых групп (таблица №1). В странах с наибольшими показателями охвата, таких как Австралия и Дания, отмечается наиболее значительное снижение заболеваемости АБ среди девушек до 21 года, в то же время в США, Швеции и других странах с меньшим охватом в меньшей степени выражено и снижение заболеваемости [6].

Появляются и первые данные о влиянии вакцинации на снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями в популяционных исследованиях. Так, по результатам исследования, проведенного на основе данных из национального ракового регистра Финляндии, в которое были включены вакцинированные против ВПЧ и соответствующие им по возрасту не вакцинированные девушки, с последующим наблюдением в период с 2007 по 2015 гг., отмечалось достоверное снижение возникновения ВПЧ ассоциированных злокачественных новообразований (рак шейки матки, рак вульвы, рак ротоглотки; общая эффективность вакцинации – 100%, 95% ДИ: 16100). При этом в группе вакцинированных не было зарегистрировано ни одного случая данных новообразований, в то же время для не ассоциированных с ВПЧ новообразований (рак груди, меланома, рак щитовидной железы и др.) достоверных различий в группах не отмечалось [30].

На сегодняшний день на территории РФ зарегистрированы двухвалентная и четырехвалентная вакцины против ВПЧ. Двухвалентная (бивалентная) вакцина показана к применению лицам женского пола в возрасте от 10 до 45 лет. Данная вакцина предназначена для защиты от вируса ВПЧ 16-го и 18-го типов. Спектр действия четырехвалентной (квадριвалентной) вакцины направлен на защиту против ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов. Данная вакцина показана лицам женского пола в возрасте 9-45 лет и лицам мужского пола 9-26 лет. Московская область стала одним из первых реги-

онов РФ, где была принята Областная программа иммунизации против РШМ (2008-2012 гг.) «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека». В соответствии с приказом №507 Министерства здравоохранения Московской области от 2 сентября 2008 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщин» в МО были выделены 9 пилотных муниципальных районов: Люберцы, Наро-Фоминск, Мытищи, Раменское, Видное, Клин, Красногорск, Коломна, Ногинск, определены график и сроки вакцинации в районах. С учетом среднего возраста начала половой жизни в МО (14,5 года) в программу вакцинопрофилактики ВПЧ ассоциированных заболеваний были включены девочки-подростки 12-13 лет. Для программы вакцинации была выбрана четырехвалентная рекомбинантная вакцина. За время ее программы более 12 тыс. девочек получили специфическую защиту от рака шейки матки бесплатно за счет средств областного бюджета. В последние годы большое значение придается программам совершенствования инновационных технологий профилактической медицины. Согласно прогнозам официальной статистики, регулярное проведение вакцинации против ВПЧ позволит перевести рак шейки матки в разряд контролируемых и предотвратимых заболеваний. Выраженное снижение частоты предраковых поражений можно ожидать в популяции через 5 лет после внедрения массовой вакцинации, а снижение раковыми заболеваниями – через 10-15 лет [4].

В г. Санкт-Петербурге в 2010-2011 гг. проведена программа иммунизации против ВПЧ инфекции 3 000 девочек-подростков в возрасте 12-14 лет. Прививки осуществляли четырехвалентной вакциной трехкратно по стандартной схеме. В ходе осуществления программы оценивали безопасность иммунизации и проблемы, связанные с проведением данных прививок [45].

Ожидается, что вакцинация против ВПЧ с помощью четырехвалентной вакцины, наряду со скрининговыми программами, позволит существенно снизить заболеваемость генитальными кондиломами, генитальной и анальной неоплазией и аногенитальным раком в целом. Курс вакцинации состоял из трех доз, которые вводились по стандартной схеме с определенными интервалами в течение шести месяцев. Максимальный охват вакцинацией против ВПЧ пришелся на 2013-2014 гг., в течение которых предполагалось привить 3740 12-летних девочек. По итогам 2014 г. первую ап-

Таблица №1

Снижение заболеваемости АБ (%) среди девушек до 21 года в зависимости от охвата вакцинацией против ВПЧ, %

Страна	Австралия	Новая Зеландия	США	Германия	Швеция	Дания
Год начала программы иммунизации	2007	2008	2006	2007	2006-2007	2008-2009
Охват вакцинацией	83%	52%	32%	40%	32%	85%
Стратегия вакцинации	в школах и клиниках*	в школах и клиниках	в клиниках	в клиниках	в клиниках	в клиниках
Снижение частоты заболеваемости аногенитальными бородавками	93%	63%	35%	47%	41%	90%

* – «school-based» и «clinical-based» стратегии (вакцинация в образовательных учреждениях и медицинских организациях)

пликацию получили 3459 (99,7%) девочек, вторую аппликацию – 3433 (99,0%), третью аппликацию – 3353 (96,6%) девочки. В проведении вакцинации против ВПЧ принимали участие 27 медицинских организаций из 21 муниципального образования. В ближайшее время в округе планируется создание Единого регионального регистра вакцинированных девочек с последующим мониторингом, а также продолжение работы по обеспечению населения надежной и объективной информацией о вакцинации. Планируется продолжить программу вакцинации в ХМАО – Югре на постоянной основе с включением в нее мальчиков 12-14 лет [31].

Помимо первичной профилактики комплекс профилактических мер, направленных на снижение заболеваемости ВПЧ ассоциированными новообразованиями включает и вторичную профилактику. Вторичная профилактика предполагает раннее выявление заболевания и излечение его на этапах, когда терапия ещё эффективна. Из всего спектра ВПЧ-ассоциированных новообразований система мероприятий по вторичной профилактике разработана и функционирует в полном объёме только в отношении РШМ.

Вторичная профилактика РШМ включает скрининг, или раннее выявление различных форм предрака и рака шейки матки при тотальном обследовании уязвимых групп населения. Во многих странах ещё несколько десятилетий назад цервикальный рак был одной из основных причин смертности. Внедрение цитологического метода скрининга (Пап-теста) в США, Европе и Австралии за последние 40-50 лет позволило снизить заболеваемость раком этой локализации на 80-90%. Поскольку переход ПВИ от стадии инфицирования к стадии злокачественного заболевания занимает 10-15 лет, цель такого скрининга – диагностировать болезнь в ранней стадии и вылечить пациентку ещё в период предракового состояния [43].

Программа скрининга для обнаружения РШМ должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и недорогой. Цитологический метод довольно давно рекомендован ВОЗ для широкого применения в скрининговых программах (если позволяют финансовые ресурсы страны), что с переменным успехом реализуется во многих государствах мира. В большинстве стран с развитой экономикой активно внедряют новые методы скрининга – ВПЧ-тест, а также жидкостное цитологическое исследование [43].

Под первичным ВПЧ-скринингом подразумевают ВПЧ-тест как основной метод скрининга с целью выявления группы риска по развитию РШМ с последующими чётко обоснованными организационными шагами и методами дополнительного обследования. Мета-анализы последних исследований, проведённых с целью сравнения диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ при первичном скрининге, показывают, что чувствительность ВПЧ-теста для выявления CIN II составляет в среднем 89,7% и значительно (на 25%) превышает чувствительность цитологического теста. Высокая чувствительность теста на ВПЧ для выявления CIN II обуславливает высокую прогностическую значимость отрицательных результатов. Относительно низкие показатели специфичности и прогностической значи-

мости положительных результатов обусловлены тем, что у большинства женщин ПВИ носит транзитный характер. Однако у женщин старше 30 лет показатель спонтанной элиминации вируса значительно ниже, чем у подростков и молодых женщин, а, следовательно, прогностическая ценность ВПЧ-теста существенно возрастает. Важным аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге, с которым следует согласиться, выступает тот факт, что высокая чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов позволяют существенно увеличить интервал скрининга для женщин, у которых ВПЧ не обнаружен [43].

В 2000 году был проведен обзор важнейших программ скрининга на РШМ с целью оценки затрат и эффективности в странах Европейского Союза. Показано, что эффективность скрининга, измеряемая в процентах снижения потери лет жизни, зависит от программы и охвата скринингом. Так, при 25% охвате во всех представленных странах наблюдается крайне низкий процент снижения потери лет жизни (от 21 до 25%). При увеличении охвата скринингом данный показатель увеличивается и составляет от 44 до 50% при 50% охвате; от 63 до 72% при 75% охвате; от 84 до 100% при 100% охвате. Затраты на год сохранённой жизни составляли от \$6 тыс. до \$35 тыс. Затраты на год жизни зависели от интервала, с которым проводился скрининг, от возрастной группы женщин, программы скрининга и охвата [43].

На практике обследование пациенток по выявлению заболеваний шейки матки включает изолированное или сочетанное применение следующих методов: гинекологический осмотр, кольпоскопическое исследование, цитологическое исследование и ВПЧ-тесты. Отсутствие алгоритма проведения скрининговых диагностических тестов, а также единой тактики последующего ведения пациенток с заболеванием шейки матки определяют низкую эффективность профилактических и лечебно-диагностических мер в отношении РШМ [28]. В РФ цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах стали применять с 1964 г., а с 1977 г. на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976 г. была создана сеть централизованных цитологических лабораторий (ЦДЛ). Однако эта практика была утрачена. В настоящее время общегосударственных программ скрининга РШМ в России нет, хотя с 2013 г. начался новый этап диспансеризации населения страны, в которую включены мероприятия по выявлению патологии шейки матки [27].

Если обратиться к истории создания вакцин, стоит отметить, что работа над созданием вакцины против ВПЧ началась в середине 1980-х годов. Созданию вакцины предшествовало доказательство роли ВПЧ в развитии РШМ, за которое в 2008 г. немецкий ученый Харальд Цур Хаузен награжден Нобелевской премией. С этих пор начались попытки создания вакцины от ВПЧ. В 1991 г. в медицинском центре Университета Квинсленда (Австралия) Ж. Жоу и Й. Фрейзер изобрели рекомбинантные вирусоподобные частицы (VLP). В 2006 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA)

одобрило первую профилактическую вакцину против 4 типов ВПЧ (6, 11, 16, 18). Уже во II квартале 2007 г. вакцина была одобрена к применению в 80 странах. В июне 2007 г. в Австралии сертифицирована двухвалентная вакцина, а в сентябре этого же года – в Европейском союзе. В декабре 2014 г. FDA одобрила девятивалентную вакцину, которая эффективна против 9 типов ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. Эффективность девятивалентной вакцины в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, сопоставима с четырехвалентной вакциной [19]. Доказано, что все 3 зарегистрированные профилактические вакцины защищают от 16 и 18-го типов ВПЧ, вызывающих, как правило, более 70% всех случаев РШМ в мире. Четырех- и девятивалентные вакцины также защищают от 2 низко онкогенных типов вируса – 6 и 11, ответственных за 90% случаев аногенитальных кондилом.

Основной путь передачи вируса – половой, поэтому основная «первичная» целевая группа, которой в первую очередь рекомендуется вакцинация – девочки и мальчики в возрасте 9-14 лет (до начала половой жизни). Эффективность и безопасность созданных вакцин оценены в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом (62 центра, 16 стран) исследовании – FUTURE I проведена оценка заболеваемости целым рядом заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18: аногенитальными бородавками, интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), интраэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN), раком влагалища, цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1-3), аде-нокарциномой шейки матки *in situ* (AIS) и РШМ – в течение 4 лет после вакцинации. В исследовании продемонстрирована 100% эффективность вакцины, подтвержденную тем, что в группе вакцинированных пациенток отсутствовали случаи развития аногенитальных бородавок, VIN 2/3, CIN 2/3, AIS и РШМ [21].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (90 центров, 13 стран) исследовании FUTURE II также оценивалось число случаев ВПЧ 16, 18-ассоциированных CIN 2/3, AIS, РШМ в течение 4-х лет после вакцинации. Эффективность профилактической вакцинации составила 98% [22]. В группе контроля ВПЧ-ассоциированные поражения возникли у 42 пациенток, в то время как в группе вакцинации данные поражения возникли только у 1 женщины.

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (38 центров, 7 стран) исследовании FUTURE III оценивались такие показатели, как общая заболеваемость ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной ПВИ (6 мес. и более), патология ШМ и другие гинекологические заболевания (включая CIN, VIN, VaIN, AIS, РШМ, рак влагалища, вульвы и аногенитальные кондиломы). Медиана продолжительности наблюдения составила 56 004 человеко-лет наблюдения. Эффективность вакцины для профилактики ПВИ, CIN и наружных генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, составила 88,7% [11]. В дальнейших исследованиях проводилась оценка долгосрочной эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ: в исследовании S. Kjaer и соавт.

доказана 90% эффективность вакцины в предотвращении CIN 2+, аногенитальных кондилом в течение 10 лет. В анализе данных финского регистра онкологических заболеваний использовано в качестве конечной точки развитие инвазивного рака в когорте пациенток 14-19 лет, вакцинированных (9 529 участниц) и не вакцинированных (17 838 участниц) от ВПЧ. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность вакцинации. Согласно результатам анализа в группе не вакцинированных пациенток выявлено 10 случаев инвазивной карциномы (8 случаев РШМ, 1 – рака ротоглотки и 1 – рака вульвы), в то время, как в группе вакцинированных против ВПЧ женщин не зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100% [23].

В результате анализа данных Кокрановского обзора (2018 г.), который суммировал конечную информацию о 26 исследованиях, включивших около 74 тыс. пациентов, получены убедительные доказательства защиты вакцинации от предраковых заболеваний ШМ у девушек и молодых женщин (15-26 лет), а также у взрослых женщин (до 45 лет). При этом серьезных нежелательных явлений, связанных с применением вакцины или в процессе вакцинации, не выявлено.

По результатам исследований исходов беременностей (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г. – 6 лет), которые наступили после вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ (США, Канада, Франция) отсутствовали различия в группе вакцинированных пациенток по сравнению с общей популяцией женщин.

Несмотря на то, что вакцинация против ВПЧ не применяется для лечения вызванных им патологических состояний, недавние исследования подтверждают ее способность снижать риск рецидива HSIL после хирургического лечения дисплазий ШМ на 64,9% [15].

Как известно, ПВИ носит рецидивирующий характер. S. Garland и соавт. [38] опубликовали данные о снижении рецидивов после хирургического лечения ВПЧ ассоциированных заболеваний у вакцинированных женщин на 88,2%. Аналогичные результаты получены применительно к мужчинам: ряд ретроспективных исследований показали существенный протективный эффект вакцинации против ВПЧ как у женщин, так и у мужчин после хирургического лечения ВПЧ ассоциированных заболеваний [9;17].

Национальные программы вакцинации. В настоящее время вакцина от ВПЧ включена в национальную программу иммунизации. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), а гендерно-нейтральная программа применяется в 17 странах, в частности в Австралии, США, Канаде, Германии, Новой Зеландии, Норвегии, Италии и др. Среди вакцинированных молодых женщин Австралии, США и Европейского союза получены значимые результаты применения четырехвалентной вакцины: быстрое снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ, аногенитальных бородавок, CIN легкой степени тяжести

и высокой степени тяжести и инвазивного РШМ [24]. В Австралии и США, в которых ранее других начали применять вакцинацию, значения показателя распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной инфекции и ано-генитальных бородавок снизились менее чем за 4 года со времени начала применения вакцины от ВПЧ [24]. В течение 6 лет применения четырехвалентной вакцины в Австралии распространенность ПВИ 6, 11, 16, 18-го типов среди женщин 18-24 лет снизилась на 86% по сравнению с не вакцинированными женщинами [24]. При этом, по данным статистики, распространенность ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16, 18-го типов, в Австралии сократилась на 75-80% среди женщин моложе 25 лет. В США в когорте женщин 20-29 лет выявлено выраженное снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16 и 18-го типов, на 26-56% [36]. Сходные данные относительно снижения частоты регистрации интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20-40%) среди вакцинированных в сравнении с не вакцинированными женщинами 11-27 лет получены в штате Квинсленд, (Австралия). В штате Виктория (Австралия) среди вакцинированных (1 и более доз) женщин 12-26 лет (в 2007 г.) установлено снижение частоты случаев CIN 2/3и AIS с 39 до 5% в сравнении с не вакцинированными женщинами.

Аналогичные данные опубликованы в Канаде, где также показано снижение частоты случаев интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20-45%) среди вакцинированных девочек в возрасте 14-17 лет в сравнении с не вакцинированными [16]. При оценке эффекта вакцинации против ВПЧ в Канаде выявлено снижение частоты случаев CIN 2+ на 69% в популяции пациентов 15-17 лет, проходящих программу скрининга (в сравнении с не вакцинированными), после внедрения программы вакцинации против ВПЧ [12].

По результатам повторного одномоментного исследования, проведенного в Австралии в 2017-2018 гг. и включившего данные наиболее длительного периода наблюдения за вакцинированными девушками в возрасте 12-26 лет, получены данные о снижении распространенности типов ВПЧ, входящих в состав ква-

дривалентной вакцины, на 92% – в когорте женщин в возрасте 18-35 лет. В странах с охватом вакцинацией более 50% женской популяции показатель распространенности ВПЧ 16, 18-ассоциированной инфекции в пост вакцинальный период в сравнении с до вакцинальным достоверно снизился на 68%, частота регистрации аногенитальных бородавок, достоверно, уменьшилась на 61% в когорте девочек 13-19 лет [24].

Таким образом, в настоящее время доказано, что наиболее эффективным методом профилактики РШМ и других ВПЧ ассоциированных заболеваний является вакцинация, которая позволяет предупредить развитие РШМ, вульвы и влагалища, генитальных кондилом, AIS, цервикальной внутри эпителиальной неоплазии 1/2/3, внутри эпителиальной неоплазии вульвы 1/2/3 и внутри эпителиальной неоплазии влагалища степени 1/2/3.

Прогресс продолжается, и на разных стадиях исследований находятся терапевтические вакцины. В настоящее время II стадию клинических исследований проходит бивалентная (ВПЧ 16/18) терапевтическая вакцина GTL001. Она разработана для профилактики развития РШМ у женщин, уже инфицированных ВПЧ 16 или 18-го типа с нормальной цитологической картиной или поражениями легкой степени тяжести. На I стадии исследования на мышах продемонстрирована 100% эффективность вакцины: у всех привитых животных отмечено полное исчезновение новообразований к 60-му дню исследования [12]. Несмотря на многообещающие результаты в перспективе, потребуются оценить эффективность и безопасность таких вакцин. В России в настоящее время доступна и четырех-, и двухвалентная профилактические вакцины от ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.rptx). При этом серьезных нежелательных эффектов, связанных с применением вакцинации, не зарегистрировано ни в одной стране.

Список использованной литературы:

1. Ali H. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data / H. Ali et al. // *BMJ*. - 2013. - 346. - P. F2942.
2. Arbyn M. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening / M. Arbyn, J. Dillner // *J Clin Virol*. - 2007. - 38(3). - P. 189-197.
3. Баранов А.А., Намазова Л.С. Перспективы вакцинации детей и подростков против папилломавирусной инфекции – новые возможности в профилактике рака. Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». 30 марта 2007 года, Москва.
4. Батрова Ю.В. Защита от ВПЧ / Ю.В. Батрова // *Медицинский Вестник*. - 2015. - № 17-18. - С. 10.
5. Г.Н. Минкина. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека — можно ли их предотвратить? Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». 30 марта 2007 года,

Москва.

6. Bruni L. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis / L. Bruni et al. // *Lancet Glob Health*. - 2016. - 4 (7). - P. e453-63.
7. Castle P.E. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future / P.E. Castle, M. Maza // *Epidemiol Infect*. - 2016. - 144. - P. 449-468.
8. Crowe E. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia / E. Crowe et al. // *BMJ*. -2014. - 348. - P. g1458.
9. Deshmukh A., Cantor S.B., Fenwick E. et al. Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: the time is now. *Vaccine* 2017; 35 (38): 5102-9.
10. DiMaio D., Liao J.B. Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv. Virus Res*. 2006. V. 66. P. 125-159.
11. Drolet M. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a

systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565-80.

12. Esquerre M., Bouillette-Marussig M. GTL001, a bivalent therapeutic vaccine against human papillomavirus 16 and 18, induces antigen-specific CD8+ T-cell responses leading to tumor regression. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174038.

13. Garcon N., Chomez R., Marcelle Van Mechelen GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives // *Vaccine*. 2007. V. 6, № 5. R 723-739.

14. Garland, S.M. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases / S.M. Garland et al. // *N Engl J Med*. 2007. 356. P. 1928-43.

15. Garland S.M., Paavonen J., Jaisamran U. et al. 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): 2812-26.

16. GSK Biologicals GDS, 31 Jan 2007.

17. Harper D.M. HPV vaccines – Review of the first decade. *Gyn Onc* 2017; 146: 196-204.

18. Huh W.K. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial / W.K. Huh et al. // *Lancet*. 2017. 390(10108). P. 2143-2159.

19. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715>.

7. Garland S.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1928-43.

20. Jit, M. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model / M. Jit, R. Chapman, O. Hughes, Y.H. Choi // *BMJ*. 2011. 343. P. d5775.

21. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-702.

22. Joura E.A. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.

23. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J. et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. FUTURE I and II study group. *BMJ* 2012; 344: e1401.

24. Joura E.A. et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-23. Suppl. disease. Abstract MSS 2-5 presented at EUROGIN 2015, Seville, Spain.

25. Инструкция по применению вакцины «Церварикс».

26. Keam S., Harper D. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix] // *Drugs*. 2008. V. 68, № 3. R. 359-372.

27. Каприн А.Д. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, О.П. Грецова // *Исследования и практика в медицине*. 2015. Том 2. № 1. С. 36-41.

28. Костючек И.Н. Проблемы диагностики ВПЧ ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки / И.Н. Костючек и др. // *Новости клинической цитологии России*. 2012. Том 16. № 1-2. С. 51-52.

29. Краснополяский В.И. Результаты вакцинопрофилактики

ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / В.И. Краснополяский // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. № 3. С. 9-14.

30. Luostarinen T. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers / T. Luostarinen et al. // *Int J Cancer*. - 2018. - P. 1-2.

31. Майер Ю.И. Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ-инфекции / Ю.И. Майер // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 19. С. 5-6.

32. Mufioz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med*. 2003. № 348. P 518-527.

33. Sandra L., Hanon E., Moris P. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // *Vaccine*. 2006. № 24. R 5937-5949.

34. Stanley, M. Human Papillomavirus Vaccines - Immune Responses / M. Stanley, L.A. Pinto, C. Trimble // *Vaccine*. 2012. 30S. P. F83-F87.

35. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus // *Vaccine*. 2006. V. 24, Suppl. 1. P. 16-22.

36. Steben M. Review of the impact and effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (12): 1635-45.

37. Schwarz T.F., Dubin G.O. An AS04 containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. American Society of Clinical Oncology (ASCO) on 5 June 2006 (abstract no. 1008).

38. Swedish K.A., Factor S.H., Goldstone S.E. Prevention of recurrent highgrade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 891-8.

39. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки. // *Педиатрическая фармакология*. 2006. Т. 3, № 6. С. 55-57.

40. Приказ Департамента Здравоохранения г. Москвы от 04.07.2014 № 614 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

41. Приказ Департамента Здравоохранения ХМАО - Югры № 267/91 от 05.06.2012 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок Ханты-Мансийского автономного округа - Югры».

42. Приказ от 01 октября 2014 г. №1245-п «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области».

43. Роговская С.И. Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ-инфекции / С.И. Роговская, Н.Ю. Полонская, А.Ж. Гайдарова, М.И. Манжосова // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. -2016. № 1 (15). - С. 70-76.

44. Учайкин В.Ф. Достоинства и недостатки Национального календаря профилактических прививок / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамаева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2006. - № 4. - С. 17-22.

45. Харит С.М. Опыт реализации пилотного проекта по профилактике ВПЧ инфекции вакциной Гардасил у девочек 12-14 лет в г. С.-Петербурге / С.М. Харит, А.В. Рудакова, А.С. Симаходский, Л.К. Чернова // *Ремедиум*. -2012. - № 9. - С. 45-48.

46. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement: Guidelines for HPV vaccine. July 2007. No. C-Gyn 18.