

# ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ПРИЕМЛЕМОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

**Е.А. Ульрих<sup>1,2</sup>, А.Ф. Урманчеева<sup>2</sup>, Ю.А. Гуркин<sup>1</sup>, Д.В. Семиглазова<sup>3</sup>, Д.Г. Ульрих<sup>1</sup>, Д.И. Халимбекова<sup>2</sup>, В.Г. Баласанян<sup>1</sup>, Г.Ф. Кутушева<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

<sup>3</sup> ФБГОУ ВО «Первый государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России

**Цель исследования.** Оценить эффективность, безопасность и экономическую приемлемость вакцинации против папилломавирусной инфекции в качестве первичной профилактики рака шейки матки путем анализа данных, имеющихся в современной литературе.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 14 лет.

**Результаты.** Анализ результатов нескольких рандомизированных многоцентровых исследований II и III фаз доказал высокую эффективность вакцинации в снижении распространения ВПЧ-инфекции и профилактике рака шейки матки. В то же время оценка безопасности более чем 183 миллионов доз вакцин не продемонстрировала серьезных побочных эффектов. Экономическая приемлемость и прогнозируемая эффективность вакцинации напрямую зависят от охвата населения. Благодаря различным программам, проводимым среди школьников, хороший охват населения продемонстрировали как развитые, так и развивающиеся страны.

**Заключение.** Хотя вакцины в целом являются безопасными, иммуногенными и эффективными в профилактике ВПЧ-инфекций и состояний, предшествующих раку шейки матки, а также других доброкачественных и злокачественных ВПЧ-ассоциированных новообразований, но только включение вакцинации подростков обоих полов в национальный календарь прививок, наряду с внедрением возможных программ скрининга, позволит добиться успехов в управлении проблемой заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний в РФ.

**Ключевые слова:** ВПЧ, рак шейки матки, профилактика, вакцинация.

## PRIMARY PREVENTION OF CERVICAL CANCER. EFFECTIVENESS, SAFETY, ECONOMIC FEASIBILITY OF VACCINATION

**E.A. Ulrikh<sup>1,2</sup>, A.F. Urmancheeva<sup>2</sup>, Yu.A. Gurkin<sup>1</sup>, D.V. Semiglazova<sup>3</sup>, D.G. Ulrikh<sup>1</sup>, D.I. Khalimbekova<sup>2</sup>, V.G. Balasanyan<sup>1</sup>, G.F. Kutusheva<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Federal Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study** is to evaluate effectiveness, safety and economic feasibility of vaccination against papillomavirus infection as the primary prevention of cervical cancer by analyzing data available in current literature.

**Materials and Methods.** The overview comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject published over the past 14 years.

**Results.** Analysis of the results of several randomized multicenter studies of phases II and III proved high effectiveness of vaccination in reducing the spread of human papillomavirus infection and prevention of cervical cancer. At the same time, the evaluation of safety of more than 183 million doses of vaccines didn't show any serious side effects. Economic feasibility and projected effectiveness of vaccination directly depends on the population coverage. As a result of various vaccination programs undertaken for schoolgirls, both developed and developing countries can boast significant immunization rates of coverage.

**Conclusion.** Though vaccines, overall, are safe, immunogeneous and effective in the prevention of human papillomavirus infections and conditions, preceding cervical cancer, as well as other benign and malignant human papillomavirus (HPV) — associated neoplasms, but only inclusion of vaccination of adolescents of both genders into the national immunization calendar along with the introduction of possible screening programs will guarantee significant progress in managing the problem of incidence and mortality from human papillomavirus (HPV) — associated diseases in the Russian Federation.

**Keywords:** human papillomavirus (HPV), cervical cancer, prevention, vaccination.

В 2009 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ) стандартной процедурой для девочек во всем мире, при условии, что вакцинация окажется экономически оправданной в каждой конкретной стране [1]. Комплексная стратегия профилактики и контроля рака шейки матки должна включать три уровня активности:

1) первичную профилактику, включающую вакцинацию против ВПЧ девочек (и мальчиков, если она доступна) между 9 и 13 годами;

2) вторичную профилактику, при которой женщины в возрасте 30 лет и старше подвергаются «скринингу и лечению» с использованием недорогих технологий, что особенно актуально для низкоресурсных стран;

3) третичную профилактику, при которой все женщины с инвазивным раком должны получить лечение в соответствии со стандартом [2].

Несмотря на возможности вторичной профилактики рака шейки матки (цитологический скрининг), ежегодно в мире около 270 тыс. женщин погибает от этой злокачественной опухоли. В России рак шейки матки (РШМ) входит в десятку ведущих причин смертности от злокачественных опухолей у женщин. Около 90% случаев рака шейки матки индуцировано вирусом папилломы человека. По меньшей мере 30 различных типов ВПЧ инфицируют слизистую генитального тракта, при этом 15 типов являются онкогенными. До 80% женщин будут инфицированы вирусом папилломы человека в течение жизни. ВПЧ 16 и 18 серотипов — наиболее распространенные генотипы (70%), приводящие к злокачественной трансформации на шейке матки.

В возрасте 25–34 лет РШМ занимает лидирующие позиции, составляя 22,5% в структуре онкологической заболеваемости. По экспертным оценкам, стоимость комплексного лечения одного случая РШМ составляет около 1,1 млн рублей. К сожалению, поздняя в целом обращаемость к специалистам приводит к недостаточно высоким показателям эффективности самого профессионального лечения и неприемлемой 5-летней выживаемости после него.

Высокая смертность от рака шейки матки диктует необходимость поиска новых путей профилактики этого заболевания. Открытие нобелевского лауреата Цур Хаузена, предположившего в 1974 году, что большинство эпителиальных опухолей шейки матки вызвано вирусом папилломы человека (ВПЧ), позволило приблизиться к вопросу профилактики этого смертельного заболевания.

Учитывая отсутствие методов, гарантирующих излечение от ВПЧ, высокую частоту вирусносительства, доказанную значимость генотипов 16 и 18 ВПЧ в развитии интраэпителиальной неоплазии различной выраженности и высокую смертность от рака шейки матки, работа, проведенная по созданию вакцины против наиболее распространенных онкогенных типов ВПЧ, является крайне актуальной и своевременной.

В настоящее время разработаны, апробированы, одобрены и внедряются в широкую практику средства для первичной профилактики рака шейки матки — рекомбинантные вакцины против папилломавирусной инфекции (табл. 1).

В Российской Федерации зарегистрированы две вакцины против инфекции, обусловленной вирусом папилломы человека, в России одобрены

и официально зарегистрированы обе вакцины для профилактики рака шейки матки: Гардасил® компании Merck & Co (Нью-Джерси, США) и Церварикс® компании GlaxoSmithKline (Лондон, Великобритания). Обе вакцины содержат вирусоподобные частицы (ВЧ) капсидного белка L1, созданные по рекомбинантной технологии. Количественное содержание ВЧ отличается в каждой вакцине: Гардасил является квадριвалентной вакциной, содержащей ВЧ против онкогенных серотипов 16 и 18, а также 6 и 11, ответственных за образование кондилом. Церварикс является бивалентной вакциной, содержащей ВЧ против 16 и 18 серотипов ВПЧ. Также каждая из вакцин содержит свой адъювант для усиления иммунного ответа на антигены ВЧ. Адъювант в вакцине Гардасил содержит алюминевую соль под названием гидроксифосфат сульфата алюминия, адъювантная система в вакцине Церварикс содержит монофосфорил липид А (ASO4).

Основные вопросы, которые возникают на пути целесообразности применения вакцинопрофилактики, — это:

1. Эффективность;
2. Безопасность;
3. Экономическая приемлемость.

### 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность вакцин продемонстрирована II и III фазами исследований. Констатация развития рака шейки матки как конечной точки исследования не является осуществимой или этически приемлемой. В связи с этим использованы промежуточные конечные точки — от момента инфицирования до развития рака. В качестве **первой промежуточной точки** отсчета взята персистирующая (6 месяцев и более) ВПЧ-инфекция (отражение среднего времени естественной регрессии). Наличие персистирующей ВПЧ-инфекции тесно коррелирует с развитием предраковых поражений, поскольку персистирующая инфекция, являясь эпिसомальной формой ВПЧ, также является биологическим предвестником интеграции ВПЧ в геном. С интеграцией ВПЧ в геном клетки-хозяина развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) 2/3 степени и рак. CIN 2/3 требует терапии

Таблица 1

Состав, схемы применения вакцин против вируса папилломы человека [3, 4]

Тип вакцины	Двухвалентная	Четырехвалентная	Девятивалентная
Торговое название	Церварикс	Гардасил	Gardasil9
Содержание вакцины	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 16/18	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 6/11/16/18	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Концентрация онкогенных типов VLP	20 мкг ВПЧ16 20 мкг ВПЧ18	40 мкг ВПЧ 16 20 мкг ВПЧ 18	60 мкг ВПЧ 16 40 мкг ВПЧ 18 20 мкг ВПЧ 31 20 мкг ВПЧ 33 20 мкг ВПЧ 45 20 мкг ВПЧ 52 20 мкг ВПЧ 58
Концентрация неонкогенных типов VLP		20 мкг ВПЧ 6 40 мкг ВПЧ 11	30 мкг ВПЧ 6 40 мкг ВПЧ 11
Адъювант	Адъювантная система ASO4: 500 мкг гидроксида алюминия 50 мкг 3-деацелированного монофосфорил липида А	Гидроксифосфат сульфата алюминия 225 мкг гидроксифосфата сульфата алюминия	Гидроксифосфат сульфата алюминия 500 мкг гидроксифосфата сульфата алюминия
Схема вакцинации	0, 1, 6 месяцев 0, 2, 6 месяцев 0, 6 месяцев в возрасте до 15 лет	0, 2, 6 месяцев 0, 1, 4 месяца 0, 6 месяцев в возрасте до 14 лет	0, 2, 6 месяцев 0, 1, 3 месяца 0, 6 месяцев в возрасте до 14 лет
Показания (зарегистрированные в РФ)	Девочки 10–17 лет Женщины 18–45 лет	Девочки и мальчики 9–17 лет Женщины 18–45 лет Мужчины 18–26 лет	Не зарегистрирована в РФ

при выявлении в процессе скрининга на наличие рака шейки матки и является **второй промежуточной точкой** в отношении развития рака шейки матки в настоящих исследованиях [5].

Эффективность ВПЧ вакцинации в снижении распространения ВПЧ инфекции доказана в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях (табл. 2).

В четырех рандомизированных исследованиях, включавших более 43 тыс. человек, основная цель заключалась в оценке эффективности защиты вакцинами против CIN2/CIN3, ассоциированных с ВПЧ 16/18, которая достигла 98% (табл. 2).

В исследовании фазы II с целью оценки эффективности вакцины Церварикс проводилось наблюдение в течение более 5,5 лет [6]; в исследовании фазы II с целью оценки эффективности вакцины Гардасил проводилось наблюдение в течение полных 5 лет [7]. У серонегативных в отношении вакцинных штаммов ВПЧ женщин эффективность вакцины в отношении инфицирования, персистирующей ВПЧ-инфекции, первичных клеточных изменений и CIN, обусловленных вакцинными штаммами ВПЧ, очень высока (табл. 2).

Небольшое число женщин, участвовавших в исследованиях фазы II, было дополнено участницами исследований фазы III, в которые было включено большое число молодых женщин (> 18 000) репродуктивного возраста, имевших ранее в среднем двух половых партнеров (15–25-

летние в группе, принимавших Церварикс, и 16–23-летние в группе, принимавших Гардасил). Во время первой вакцинации женщины, включенные в исследования, могли быть инфицированы типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, могли быть серопозитивными в отношении типов ВПЧ, входящими в состав вакцины, или могли иметь отклонения в результатах цитологических заключений при включении в исследование. Более 70% женщин, включенных в исследование, были ДНК-негативные и серонегативны к типам ВПЧ, входящим в состав вакцины, а также не имели отклонений в результатах цитологических заключений.

Получен ярко выраженный эффект вакцинации, проведенной в популяции ДНК-негативных и серонегативных к вакцинным штаммам ВПЧ женщин. Первичной конечной точкой для двух исследований в этой популяции было предотвращение CIN 2/3, связанной с ВПЧ 16 и/или 18 типов. Эти исследования фазы III подтверждают высокую эффективность вакцин в профилактике CIN 2/3, продемонстрированную в исследованиях фазы II у женщин, которые получили как минимум одну дозу вакцины (табл. 3, 4). Обе вакцины обеспечивают отличную защиту против CIN любой стадии, связанной с ВПЧ 16 или 18 типов.

В том случае, если женщины не были к моменту первой вакцинации инфицированы ВПЧ 16/18, но в прошлом перенесли инфекцию, о чем свидетельствует наличие антител

Таблица 2

### Рандомизированные контролируемые исследования III фазы ВПЧ-вакцинопрофилактики

Вакцина	Бивалентная	Квадривалентная
Исследования	PATRICIA CVT	FUTURE I FUTURE II
Возраст исследуемых	15–25 лет (PATRICIA) 18–25 лет (CVT)	16–24 лет (FUTURE I) 15–26 лет (FUTURE II)
Количество обследованных	18,644 (PATRICIA) 7,466 (CVT)	5,455 (FUTURE I) 12,167 (FUTURE II)
Продолжительность наблюдения	48 мес.	42 мес.
Характеристика исследуемых	Получили 3 дозы	Получили 3 дозы в течение года
	Серонегативны на момент включения в исследование	Серонегативны на момент включения в исследование
Эффективность вакцин против CIN2/CIN3, ассоциированных с ВПЧ 16/18	PATRICIA: 94,9% (95% CI: 87,7–98,4) CVT: 78,7% (95% CI: 31,3–99,5)	98,2% (95% CI: 93,3–99,8)

(положительная серологическая реакция на ВПЧ 16/18), и они не вакцинированы, у них могут развиваться новые поражения в виде CIN2, обусловленные ВПЧ 16/18, с такой же частотой, что и у серонегативных женщин. И, напротив, женщины с отрицательным результатом выявления ДНК ВПЧ 16/18, серопозитивные по ВПЧ 16/18 (то есть ранее сталкивались с естественной ВПЧ инфекцией), которые были вакцинированы в исследованиях фазы III для двух вакцин, были защищены от всех CIN2 поражений, обусловленных ВПЧ 16/18 в этот относительно короткий период последующего наблюдения (табл. 4). Данный результат нуждается в подтверждении путем проведения дальнейших исследований для достижения статистической значимости, но уже сейчас он подчеркивает важность вакцинации всех женщин, независимо от возможной экспозиции ВПЧ в прошлом. Вакцины не способны защитить от ВПЧ 16/18, если на момент вакцинации вирус персистирует в эпителии шейки матки.

Анализ эффективности вакцинации в рандомизированном контролируемом исследовании на базе северных стран (Дании, Исландии, Норвегии и Швеции) был проведен через два года после окончания основного исследования и проводился каждые два года в течение 10 лет (14 лет с первого дня основного рандомизированного контролируемого исследования). Эффективность вакцинации против ВПЧ 16, 18-ассоциированных CIN2 более тяжелого течения (CIN2+) рассчитывалась путем сравнения выявленной частоты возникновения указанных

заболеваний с ожидаемой частотой CIN2+ в невакцинированной когорте с использованием ретроспективных данных регистров. В результате анализа показателя эффективности вакцинации в пределах первых 12 лет после ее начала в популяции 2084 женщин (соответственно протоколу исследования) не было зарегистрировано случаев ВПЧ 16, 18-ассоциированных CIN2+ после 9437 человеко-лет последующего наблюдения. Статистическая мощность исследования была достаточной для того, чтобы сделать заключение, что эффективность квадριвалентной вакцины против ВПЧ остается выше 90% в течение, по крайней мере, 10 лет [12].

По результатам повторного одномоментного исследования, проведенного в Австралии в 2017–2018 годах и включившего данные наиболее длительного периода наблюдения за вакцинированными девушками в возрасте 12–26 лет, было продемонстрировано снижение распространенности типов ВПЧ, входящих в состав квадριвалентной вакцины, на 92% в когорте женщин в возрасте 18–35 лет. Было зарегистрировано снижение распространенности вакцинных типов ВПЧ с 22,7% (2005–2007 годы) и 7,3% (2010–2012 годы) до 1,5% (2015 год) ( $p < 0,001$ ) у женщин 18–24 лет, и с 11,8% (2005–2007 годы) до 1,1% (2015 год) ( $p = 0,001$ ) у женщин 25–35 лет. Также было продемонстрировано, что по мере увеличения доли вакцинированных пациентов (как мужского, так и женского пола) передача вакцинных типов ВПЧ в популяции может быть снижена до неопределяемых показателей. Математическое

Таблица 3

Эффективность в исследованиях фазы IIb [6, 7]

Конечная точка	Церварикс		Гардасил	
	Период последующего наблюдения — 5,5 лет		Период последующего наблюдения — 5 лет	
Персистирующая инфекция, обусловленная ВПЧ 16/18	100% (95% ДИ: 88–100), n = 775, 6 месяцев наблюдения		96% (95% ДИ: 83–100), n = 468 4 месяца наблюдения	
	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	29	0	45	2
CIN I-III, обусловленная ВПЧ 16/18	100% (95% ДИ: 62–100) (n = 951)		100% (95% ДИ: 32–100) (n = 514)	
	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	11	0	7	0

моделирование показало, что элиминация ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов возможна при 80%-м охвате вакцинацией девочек и мальчиков и при условии сохранения высокой эффективности вакцинации на протяжении длительного времени [13].

Впервые 15 мая 2018 года были опубликованы результаты эффективности вакцинации против ВПЧ в отношении инвазивных ВПЧ-ассоциированных раков. Анализ данных Финского регистра онкологических заболеваний (в течение 7 лет с июня 2007 по декабрь 2015 года) с использованием в качестве конечной точки случаев инвазивного рака в когортах женщин, исходно 14–19-летних вакцинированных (9 529 участниц) и невакцинированных (17 838 участниц) против ВПЧ, позволили установить защитный эффект вакцинации против ВПЧ-ассоциированных инвазивных видов рака. Согласно результатам анализа, было выявлено 10 случаев инвазивной карциномы (восемь случаев РШМ, один случай рака ротоглотки и один случай рака вульвы) у невакцинирован-

ных против ВПЧ женщин, в то время как в группе вакцинированных против ВПЧ участниц не было зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100% [14].

Согласно данным Кохрановского обзора 2018 года, суммировавшего информацию по 26 исследованиям, включившим около 74 тыс. пациентов, были получены убедительные доказательства того, что вакцины против ВПЧ защищают от развития предраковых заболеваний шейки матки у девочек-подростков и молодых женщин (15–26 лет), а также определенные доказательства, свидетельствующие об эффективности вакцинации у взрослых женщин (до 45 лет) [15].

В России к 2017 году было реализовано более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации. Пилотные программы были реализованы в Московской области, Санкт-Петербурге, Ханты-Мансийском автономном округе, Якутске, Новосибирске, Смоленской области и других регионах [16, 17].

Таблица 4

### Эффективность в исследованиях фазы III [8–11]

Конечная точка	Церварикс Период последующего наблюдения — 15 месяцев n = 18 644 (промежуточный отчет)		Гардасил Период последующего наблюдения — 3 года n = 5455; n = 12 167	
	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
CIN 2/3				
Обусловленная ВПЧ 16/18	90% * (97,9% ДИ: 53–99)		95% ** (95% ДИ: 85–99)	
	21	2	62	3
CIN1				
Обусловленная ВПЧ 16	94% * (97,9% ДИ: 54–100) *		100% ** (95% ДИ: 93–100)	
	17	1	53	0
Обусловленная ВПЧ 18	100% * (97,9% ДИ: 34–100)		95% ** (95% ДИ: 72–100)	
	9	0	22	1

\* Группа женщин, которые были ДНК- и серонегативными по ВПЧ 16, 18 типов к моменту первой вакцинации, у которых результаты цитологического исследования были без отклонений **или** диагностированы ASCUS/LSIL, получившие **как минимум** одну дозу вакцины. Подсчет количества случаев достижения конечных точек начинался с первого дня после вакцинации.

\*\* Неограниченная восприимчивая популяция: группа женщин, которые были ДНК- и серонегативными по ВПЧ 16, 18 типов, к моменту первой вакцинации, у которых результаты цитологического исследования могли бы быть нормальными **или** с отклонениями, получившие **как минимум** одну дозу вакцины. Подсчет случаев достижения конечных точек начинался с первого дня после вакцинации.

В Московской области по результатам региональной программы (2008–2015 годы), зарегистрировано снижение заболеваемости аногенитальными бородавками у девочек в 3 раза [16].

Региональная программа вакцинации девочек-подростков против ВПЧ в Ханты-Мансийском автономном округе (г. Сургут) стартовала в 2009 году в виде двух вакцинальных кампаний: в 2008–2009 и 2014 годах (вакцинировано 4936 человек). Анализ заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в Ханты-Мансийском автономном округе показал, что в 2013–2014 годах было отмечено снижение частоты выявляемости аногенитальных бородавок у девочек-подростков — как по результатам профилактических осмотров, так и по обращаемости в кабинеты детских гинекологов. Именно в этот период в 4-ю возрастную категорию 15–17 лет вступили девочки, привитые от ВПЧ в 2008–2009 годах [17].

### **Перекрестная защита от других онкогенных типов ВПЧ**

В смешанной популяции женщин, ВПЧ 16/18 позитивных и негативных к моменту введения первой дозы вакцины, но из которых большинство не были никогда ранее инфицированы ни ВПЧ 16, ни ВПЧ 18 типа, обе вакцины продемонстрировали выраженную защиту против других онкогенных типов ВПЧ.

Вакцина Церварикс продемонстрировала индивидуальную перекрестную типоспецифическую защиту против филогенетически родственных ВПЧ 16 и 18 типов (типы 31 и 45 соответственно) в отношении персистирующей инфекции в течение 6 и 12 месяцев, Гардасил обеспечивает защиту против группы филогенетически родственных типов ВПЧ 16 в отношении инфекции, персистирующей на протяжении 6 месяцев и CIN.

Однако клиническое значение и продолжительность такой перекрестной защиты не установлены [18].

### **Иммунологическая память. Необходимость ревакцинации**

Кроме высоких уровней циркулирующих антител в сыворотке желательна наличие стойкого ответа со стороны В-клеток памяти, обеспечивающие иммунологическую память.

**Церварикс.** При прямом измерении с помощью системы ELISPOT индукции В-клеток памяти, специфичных к ВПЧ 16 и 18, спустя месяц после завершения полного курса вакцинации было обнаружено, что при использовании адъювантной системы AS04, В-клеток памяти, специфичных к ВПЧ 16 и 18, вырабатывалось больше в 4–5 раз, чем при использовании адъюванта на основе солей алюминия. У женщин, которые уже являются серопозитивными к ВПЧ 16/18, но у которых не выделено ДНК вируса на момент вакцинации, применение Церварикса приводило к более выраженной иммунной реакции после первичной вакцинации по сравнению с серонегативными к ВПЧ женщинами, у которых не выделено ДНК ВПЧ типов 16/18.

**Гардасил.** В исследование данной вакцины не входила оценка индукции В-клеточного ответа. Чтобы оценить иммунологическую память Гардасила, участницам исследования фазы II со сниженным титром антител через 5 лет после введения первой дозы вакцины было проведено внутримышечное введение ревакцинирующей дозы (в отличие от естественного бустирования, когда вирус попадает на поверхность эпителия). В результате, спустя неделю после введения ревакцинирующей дозы, за счет эффекта иммунологической памяти наблюдался иммунный ответ, причем титры антител были эквивалентны самым высоким титрам после первичного курса вакцинации как для ВПЧ 16, так и 18 типов.

Согласно последним исследованиям, длительность протективной защиты квадريفалентной вакцины, установленная на данный момент времени, достигает 11–12 лет периода последующего наблюдения регистрационных исследований [12].

## **2. БЕЗОПАСНОСТЬ**

Вакцины — это иммунобиологический активный препарат, вызывающий определенные **желательные** изменения в организме, имеющие целью сформировать невосприимчивость привитого к данной инфекции, и **нежелательные**, т.е. побочные реакции. Побочные реакции принято делить на **местные**, т.е. возникающие в месте укола (покраснение, болезненность, уплотнение), и **общие**,

т.е. те, которые затрагивают весь организм в целом — повышение температуры тела, недомогание и др. В целом побочные реакции — это нормальная реакция организма на введение чужеродного антигена и в большинстве случаев отражают процесс выработки иммунитета. К примеру, причиной повышения температуры тела, возникшего после прививки, является выброс в кровь особых «посредников» иммунной реакции. Если побочные реакции имеют нетяжелый характер, то в целом это даже благоприятный в плане выработки иммунитета признак. Например, небольшое уплотнение, возникшее в месте прививки вакциной против гепатита В, свидетельствует об активности процесса выработки иммунитета, а значит, привитый человек будет реально защищен от инфекции.

**Осложнения вакцинации** — это нежелательные и достаточно тяжелые состояния, возникающие после прививки. К примеру, резкое падение артериального давления (анафилакти-

ческий шок), неврологические нарушения и т.п. Основными их причинами считаются: нарушение условий хранения вакцины; нарушение инструкции по введению вакцины; индивидуальные особенности организма; присоединение инфекции.

Местные реакции, свойственные обеим вакцинам против ВПЧ, включают боль, эритему и отек. Однако выраженность боли, эритемы и отечности не явились причиной отказа от дальнейшей вакцинации. Частота системных нежелательных явлений, таких как миалгия, головная боль и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, значительно не отличалась в исследуемых труппах.

**Постмаркетинговые программы по оценке безопасности более чем 183 миллионов назначенных доз вакцины Гардасил®** не продемонстрировали серьезных побочных эффектов (табл. 5).

Позиции ВОЗ и ведущих регуляторных организаций и научных сообществ в отношении

Таблица 5

**Риски развития осложнений после вакцинации**

Название	n	Результаты
Vaccine Safety Data Link	600,558	Отсутствие статистически достоверного увеличения риска развития мониторируемых побочных эффектов
Register-based nationwide cohort study in Denmark and Sweden	696,420	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и аутоиммунными или неврологическими состояниями, или венозной тромбозмболией
Register-based nationwide cohort study in Denmark and Sweden	—	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и венозной тромбозмболией
Register-based cohort study in Denmark and Sweden	1,927,581	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и РС или других демиелинизирующих заболеваний ЦНС
Protocol V501-031	346,972	Введение вакцины 4ВПЧ было связано с развитием обморочного состояния в день вакцинации и, возможно, инфекциями кожи через 2 недели после вакцинации; никаких других сообщений по безопасности зарегистрировано не было. Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и аутоиммунными или неврологическими состояниями, или венозной тромбозмболией
Protocol V501-015	4800	Отсутствие данных о проблемах с безопасностью в течение 8 лет последующего наблюдения
Vaccine adverse event reporting system	56 млн доз (США)	Большинство НЯ были не более выражены в сравнении с зарегистрированными в КИ. Диспропорциональное репортирование обморочных состояний и венозных тромбозмболических событий. За ~ 6 лет наблюдения не было зарегистрировано данных о проблемах с безопасностью как среди беременных, которым была введена вакцина 4ВПЧ во время беременности, так и среди потомства
Australian national surveillance program	7 млн доз (Австралия)	Отсутствие новых данных о проблемах с безопасностью

безопасности остаются неизменными, и данные организации настоятельно рекомендует включение вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран [2]. Глобальный Совет экспертов по безопасности вакцин ВОЗ считает вакцины против ВПЧ в высшей степени безопасными («...extremely safe...») [19].

### 3. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

По данным ВОЗ, национальные программы вакцинации запущены в Австралии, Новой Зеландии, Швеции, Дании, Бельгии, Германии, Канаде, США, Бразилии, Великобритании и многих других странах. Количество стран, зарегистрировавших вакцины, достигает 132. Более 86 стран во всем мире включили вакцину против ВПЧ в национальные программы иммунизации, из которых в 69 странах она предоставляется только для девочек и в 17 странах — для девочек и мальчиков (гендерно-нейтральная стратегия вакцинации).

Охват населения и кратность введенных доз являются важным моментом прогнозирования эффективности вакцинации против ВПЧ.

Например, одно из исследований показало, что при уровнях охвата от 50 до 70% предполагаемый эффект вакцинации приведет к 10%-му снижению заболеваемости раком шейки матки по сравнению с общей популяцией [20].

Хороший охват населения демонстрируют программы, проводимые среди школьниц. Так, благодаря программе РАТН среди стран Перу, Уганда, Индия, Вьетнам охват составил: в Перу — 82,6% (95% доверительный интервал, ДИ: 79,3–85,6); в Уганде в 2009 году — 88,9%

(95% ДИ: 84,7–92,4); во Вьетнаме в 2009 году — 96,1% (95% ДИ: 93,0–97,8). В Индии концепция проведения вакцинации в форме кампании позволила обеспечить охват в пределах от 77,2 (95% ДИ: 72,4–81,6) до 87,8% (95% ДИ: 84,3–91,3), в то время как ежемесячный прием вакцины позволил добиться охвата в пределах от 68,4 (95% ДИ: 63,4–73,4) до 83,3% (95% ДИ: 79,3–87,3). Однако в большинстве стран Ближнего Востока и Северной Африки, принявших программы вакцинации подростков в соответствии с рекомендациями Восточно-Средиземноморского региона ВОЗ, был зарегистрирован низкий охват вакцинацией — от 17 до 58% по состоянию на 2010 год [21]. Даже многие программы вакцинации против ВПЧ в странах с высоким доходом не достигли уровня охвата 70%. Например, низкие показатели полного охвата вакцинацией от ВПЧ наблюдались во Франции (33,3%) [22]. Только в нескольких развитых странах, таких как Австралия, Канада, Португалия и Великобритания, достигнуты показатели охвата вакцинацией против ВПЧ выше 70% [23].

Таким образом, вакцины в целом являются безопасными, иммуногенными и эффективными в профилактике ВПЧ-инфекции и состояний, предшествующих раку шейки матки, а также активны в отношении других типов ВПЧ.

При этом нужно помнить, что только включение вакцинации подростков обоих полов в национальный календарь прививок, наряду с внедрением возможных программ скрининга, позволит добиться успехов в управлении проблемой заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний в РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2009. Apr 10;84(15):118–31.
2. WHO. Comprehensive Cervical Cancer: a guide to essential practice. Geneva: WHO, October 2014. No. 43, 2014, 89, 465–492.
3. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. For the GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group: Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // Lancet 2004. — Vol.364. — P.1757–1765.
4. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre Phase II efficacy trial // Lancet Oncol. — 2005. — Vol.6(5). — P. 271–278.
5. Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки // Практическая онкология. — Т. 10. — № 2. — 2009. — С. 62–70.

6. Gall S.A., Teixeira J., Wheeler C.M. et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5,5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 LI B4 AS04 candidate vaccine. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR). Los Angeles, CA, USA, 14–18 April 2007.
7. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 LI virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up// Br. J. Cancer. — 2006. — Vol.95. — P. 1459–1466.
8. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases// N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol.356. — P. 1928–1943.
9. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent LI virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a Phase III double-blind, randomised controlled trial// Lancet. — 2007. — Vol.369. — P. 2161–2170.
10. Koutsky L.A. For the FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions// N.Engl.J.Med. — 2007. — Vol.356(19). — P. 1915–1927.
11. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 16. — P. 1–17.
12. Kjaer S.K. 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(3): 339–345.
13. Machalek D.A. et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. J Infect Dis 2018;217(10): 1590–600.
14. Luostarinen T. et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer 2018;142(10):2186–2187.
15. Arbyn M. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.
16. Краснопольский В.И. с соавт. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // Альманах клинической медицины. — 2015;37: 105–10.
17. Белоцерковцева Л.Д. с соавт. Репродуктивное поведение подростков и опыт профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в ХМАО-Югре // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018;17(1): 100–8.
18. Malagón T. et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012 Oct; 12(10):781–9.
19. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017. No 28, 2017, 92, 393–404.
20. Goldie S.J., Kim J.J., Kobus K. et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil // Vaccine. — 2007. Vol.25(33). P. 6257–70.
21. Jumaan A.O., Ghanem S., Taher J. et al. Prospects and challenges in the introduction of human papillomavirus vaccines in the extended Middle East and North Africa region // Vaccine. — 2013. — Vol.31(6). — P. 58–64.
22. Fagot J.P., Boutrelle A., Ricordeau P. et al. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance // Vaccine. — 2011. — Vol.29(19). — P. 3610–3616.
23. Fesenfeld M., Hutubessy R., Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review // Vaccine. — 2013. — Vol.31(37). — P. 3786–3804.

## АВТОРЫ

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: rectorat@szgmu.ru

Ulrikh Elena A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, 41 Kirochnaya street, e-mail: rectorat@szgmu.ru

Урманчеева Адлия Феттеховна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: rectorat@szgmu.ru

*Urmancheeva Adilia F.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg, 41 Kirochnaya street, e-mail: rectorat@szgmu.ru

*Гуркин Юрий Александрович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

*Gurkin Yurii A.*, M.D. Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, Saint-Petersburg, 2 Litovskaya street, e-mail: press@gpma.ru

*Семиглазова Дарья Владиславовна*, студентка ФБГОУ ВО «Первый государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Semiglazova Daria V.*, student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First Saint — Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022 Saint Petersburg, 6-8 L'va Tolstogo str. 6-8, e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Ульрих Дарья Глебовна*, студентка ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: press@gpma.ru

*Ulrikh Daria G.*, student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, 2 Litovskaya st., e-mail: press@gpma.ru

*Халимбекова Джамилат Ильясовна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: rectorat@szgmu.ru

*Halimbekova Dzhamilat I.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Assistant Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg, 41 Kirochnaya street, e-mail: rectorat@szgmu.ru

*Баласанян Виктория Григорьевна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры ФБГОУ ВО «Первый государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Balasanian Viktoria G.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, 6-8 L'va Tolstogo str., e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Кутушева Галия Феттеховна*, доктор медицинских наук, профессор, кафедры ФБГОУ ВО «Первый государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: opmu@spb-gmu.ru

*Kutusheva Galia F.*, M.D., Ph.D in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022, Saint-Petersburg, 6-8 L'va Tolstogo str., e-mail: opmu@spb-gmu.ru