

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия  
<sup>2</sup> ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

## ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Г.Ф.Кутушева<sup>1</sup>, Е.А.Ульрих<sup>1,2</sup>, А.Ф.Урманчеева<sup>2</sup>

*В настоящее время разработаны, апробированы, одобрены (в т.ч. зарегистрированы в РФ) и внедряются в широкую практику средства для первичной профилактики рака шейки матки – рекомбинантные вакцины против папилломавирусной инфекции.*

*“Профилактика экономит здоровье, деньги и время”.*

Несмотря на возможности вторичной профилактики рака шейки матки (цитологический скрининг), ежегодно в мире 273 505 женщин погибает от этой злокачественной опухоли, занимающей 7-е место в структуре онкологической заболеваемости. В России рак шейки матки (РШМ) входит в десятку ведущих причин смертности от злокачественных опухолей у женщин (5-е место). Около 90% случаев рака шейки матки индуцировано вирусом папилломы человека (ВПЧ). По меньшей мере 30 различных генотипов 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 35-40 лет РШМ является одной из основных причин смерти от злокачественных опухолей. За последние десятилетия это онкологическое заболевание существенно помолодело, и его пик приходится на активный репродуктивный возраст фертильных женщин. По экспертным оценкам [3] стоимость комплексного лечения одного случая РШМ составляет около 1,1 млн руб. 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 – вызов научному медицинскому сообществу. 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.

Основные проблемы, которые встают на пути целесообразности применения вакцинопрофилактики – это:

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

На эти вопросы невозможно ответить без знания особенностей этиологии и патогенеза заболевания, обусловленного специфическим вирусом.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) - это единственная группа вирусов, которые индуцируют образование опухолей в естественных условиях. Способность к онкогенности ВПЧ резко возрастает у больных с иммунодепрессией.

Способность к неограниченно долгому персистированию в организме больного обусловлена особенностями жизненной стратегии этих вирусов, основанной на блокировании механизмов врожденного и адаптивного антивирусного иммунитета. Иммунная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию, однако в большинстве случаев неспособна элиминировать скрытую вирусную инфекцию (рис.1). Даже небольшие сбои в системе иммунологического надзора приводят к рецидивированию заболевания, а стойкое

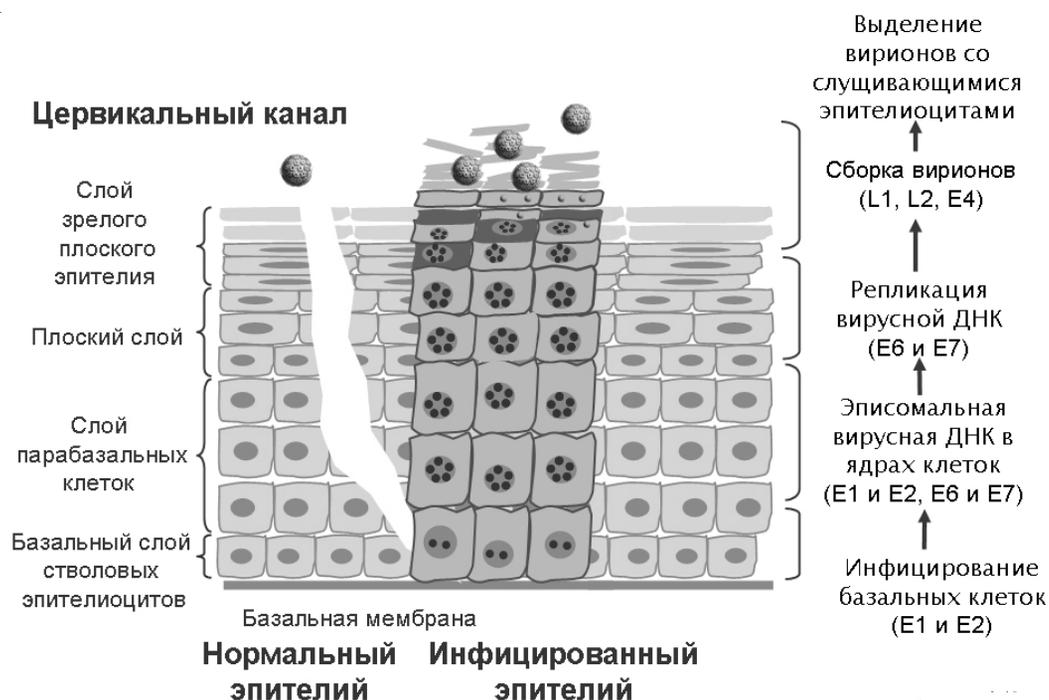


Рис.1. Жизненный цикл ВПЧ на шейке матки [23]

состояние иммунодефицита может сопровождаться развитием острой вирусной инфекции. В настоящее время известно около 180 типов ВПЧ, 29 из них обладают онкогенным потенциалом. По степени онкогенного риска выделяют несколько подгрупп ВПЧ. Особую опасность представляют онкогенные типы вируса папилломы человека, связь которых с развитием рака шейки матки и других органов хорошо известна. Кожа и слизистые оболочки являются важнейшим органом иммунной системы, т.к. их клетки играют решающую роль в первичных иммунологических реакциях, направленных на распознавание и уничтожение патогенов и инфицированных ими клеток, презентацию антигенов и последующее формирование специфического иммунитета [8].

Вирусом папилломы человека инфицированы более 80% людей, живущих половой жизнью. Вирус передается при прямом контакте кожи с кожей.

Первичным событием в патогенезе рака шейки матки является инфицирование ВПЧ при половом контакте. Большинство случаев инфицирования заканчиваются спонтанным выздоровлением. Однако в некоторых случаях развивается персистирующая инфекция, которая и запускает механизмы трансформации эпителиальных клеток [2].

Так, методом ПЦР показано, что от 70 до 90% сексуально активных подростков и молодых женщин, у которых была детектирована ВПЧ, возбудитель спонтанно элиминировался в течение 12-30 мес. [22, 29, 34]. Долгосрочные исследования показали, что у 15-28% женщин с персистированием ДНК ВПЧ (при нормальной цитологической картине) в течение 2 лет развиваются плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и вы-

сокой степени (SIL – squamous intraepithelial lesions low and high grade) [19, 20].

Кумулятивный риск заражения цервикальной ВПЧ-инфекцией у женщины с единственным сексуальным партнером составляет **46%** (в течение 3 лет после сексуального дебюта) [17].

Риск онкогенной ВПЧ-инфекции – высок, даже сразу после сексуального дебюта, и **остаётся высоким** в течение всей активной сексуальной **жизни 2-4** [21, 40, 41].

До 80% женщин будут инфицированы вирусом папилломы человека в течение жизни [13, 14, 16, 32].

Большинство случаев ВПЧ-инфекции транзиторны, в то же время, с возрастом вероятность самопроизвольного клиренса снижается.

Персистенция онкогенных типов ВПЧ - необходимое условие для развития РШМ [13, 35]:

- Около 70% всех случаев РШМ вызвано ВПЧ 16-го и 18-го типов.

- ВПЧ 16-го и 18-го типов способны к более длительной персистенции по сравнению с ВПЧ низкого риска [28, 39].

Ко-факторы, которые ассоциируются с развитием РШМ вследствие онкогенной ВПЧ-инфекции [11, 15]:

- Курение и другие факторы окружающей среды.
- Ранний сексуальный дебют, большое число сексуальных партнеров.
- Гормональные факторы, например, длительный прием оральных контрацептивов.
- Иммуносупрессия, например, вследствие ВИЧ-инфекции, в посттрансплантационном периоде.

Инфекция длительное время может протекать скрытно, не проявляясь - несколько десятков лет. Человек может про-

жить всю жизнь, не замечая никаких признаков этой инфекции, будучи при этом источником заражения. Инкубационный период колеблется от 1 до 12 (20) мес. (в среднем 3 мес.). Вирусная ДНК способна персистировать в клетке в эписомальной или интегрированной формах.

Может пройти до 10 лет от момента первоначальной инфекции до появления тяжёлой дисплазии. Преднеопластические поражения могут исчезать самопроизвольно. Принципиальное объяснение этому – эффективный иммунный ответ.

Около 15% клинически здоровых женщин выделяют вирус папилломы человека, что позволяет отнести их к группе риска. Всегда нужно принимать во внимание возможность персистенции вируса при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Поскольку одним из факторов риска как инфицированности ВПЧ, так и развития дисплазий шейки матки является раннее начало половой жизни, частая смена половых партнёров, в этой связи актуальным является вопрос **сексуального поведения подростков**.

Если в конце 1990-х годов сексуальный дебют преимущественно приходился на возраст 15-16 лет, то в настоящее время сохраняется тенденция к проявлению сексуальной активности у подростков в более раннем возрасте. Что подтверждается высокими показателями подростковой беременности:

- В России - **102** на 1 000 девушек в возрасте 15-19 лет.

- В большинстве западноевропейских стран - **12-25** на 1 000 девушек в возрасте 15-19 лет [ВОЗ, 2001]

В настоящее время каждая 10-я жительница России начинает сексуальную жизнь в возрасте до 14 лет, каждая третья – к 16-ти годам, к 18-ти годам более 50% девочек имеют опыт сексуальных отношений [5].

Ранняя сексуальная активность подростков стала одной из важнейших социальных проблем России.

При этом подростки в наибольшей мере подвержены инфекциям, передаваемым половым путем. Частота воспалительных заболеваний половых органов:

- сексуально активные девочки - 45,2%;

- сверстницы, не имевшие сексуальных отношений, - 15,1% [7].

В связи с этим пик инфицированности вирусом папилломы человека наблюдается в возрасте 15-18 лет.

Средний возраст предраковых процессов шейки матки – дисплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) приходится в среднем на 28-30-летний возраст.

Инвазивный рак в среднем регистрируется в возрасте 49 лет, когда возникают дополнительные изменения иммунитета, влекущие за собой инвазию и метастазирование.

*Вирусы являются внутриклеточными паразитами, они не имеют белоксинтетического и генетического аппарата и не могут воспроизводить сами себя; для собственного воспроизводства они используют эукариотные клетки (в т.ч. клетки человека).*

Развитие внешних проявлений папилломавирусной инфекции неразрывно связано с состоянием иммунной системы организма. Когда противовирусная защита ра-

ботает хорошо, вирусы не активируются, - внешних проявлений нет. Если по каким-либо причинам (внешним и внутренним) происходит срыв защитных механизмов, то инфекция переходит в обострение. *Персистенция вируса папилломы в организме человека определяется, в основном, способностью вируса подавлять собственную репликацию в клетках базального слоя эпителия; интенсивное размножение вируса происходит преимущественно в верхних слоях многослойного эпителия, где он практически недоступен распознаванию клетками иммунной системы (рис.1).* Все вирусы папилломы человека имеют кольцевую двунитчатую ДНК, включающую 8 или 9 открытых рамок считывания (генов). В состав оболочки вируса входит два белка (L1, L2), играющие важную роль в процессе инфицирования клеток человека. Как и в случае с другими вирусами, вирусу папилломы человека, по-видимому, требуется два рецептора на эпителиальной клетке, для эффективного проникновения внутрь последней. Полагают, что этими рецепторами являются гепарансульфат протеингликан и  $\alpha 6$ -интегрин. Присутствие вирусных транскриптов (начало репликации) определяется уже через 12 часов после инфицирования клетки.

На начальных стадиях инфекционного процесса вирус существует в клетках базального слоя эпителия в виде устойчивых эписом (без интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина). Заражённая клетка может содержать от 10 до 200 эписом. Важную роль на этом этапе играют белки вируса папилломы - E1 (хеликаза) и E2. Генетически модифицированные вирусы, с “выключенными” генами белков E1 и E2, не могут эффективно поддерживать инфицирование клеток базальных слоёв эпителия [2].

PAP - smear test является одним из основных методов диагностики неоплазий шейки матки, вызванных папилломавирусной инфекцией. Есть 2 цитологических признаков папилломавирусной инфекции:

- Койлоцитоз - обнаружение койлоцитов (баллонных клеток) в поверхностных слоях эпителия. Койлоциты имеют одно или несколько ядер, при этом ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным, в цитоплазме появляются вакуоли.

- Обнаружение дискератоцитов - мелких поверхностных клеток с гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой.

Кольпоскопия и биопсия показаны всем женщинам с цервикальной интраэпителиальной неоплазией класса II (CIN II) или класса III (CIN III), независимо от подтверждения у них наличия ВПЧ-инфекции. Важными и специфическими является проведения при кольпоскопии теста с уксусной кислотой и теста с раствором Люголя. В настоящее время специфическим кольпоскопическим признаком ВПЧ шейки матки считается неравномерное поглощение йодного раствора Люголя. Признаками ВПЧ шейки матки могут также быть ацетобелый эпителий, пунктация и мозаика.

Стандартом de facto стали молекулярно-биологические методы исследования - гибридизации и полимераз-

ной цепной реакции (ПЦР). Последний метод применяется всё шире. Особенно перспективной представляется мультипраймерная модификация, позволяющая за один анализ из одной пробы определять несколько типов вирусов папилломы человека. Метод ПЦР имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ.

Положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака, но он имеет значимость, если на фоне ВПЧ-инфекции имеется картина неоплазии эпителия шейки матки, что позволяет прогнозировать степень канцерогенного риска.

Изучив механизмы заражения, течения папилломавирусной инфекции, взаимодействие между организмом и возбудителем, состояние иммунитета у инфицированных и арсенал современных противовирусных препаратов, ученые и врачи всего мира пришли к заключению, что средств **лечения** ВПЧ с достоверно доказанной эффективностью в настоящее время нет.

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 генотипов ВПЧ, требует быть особо отмеченной.

При внедрении любой вакцинопрофилактики встают вопросы эффективности, иммуногенности и безопасности.

На сегодняшний день в Российской Федерации работает календарь прививок согласно Приказу № 229 от 27.06.2001 с изменениями от 30.10.2007 года.

Иммунизация в рамках календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкцией по их применению.

Вакцина – это иммунобиологический активный препарат, вызывающий определенные **желательные** изменения в организме, имеющие целью сформировать невосприимчивость привитого к данной инфекции, и **нежелательные**, то есть побочные реакции [1, 9, 42]. Побочные реакции принято делить на **местные**, т.е. возникающие в месте укола (покраснение, болезненность, уплотнение), и **общие**, то есть 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 они 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.

Многочисленные клинические испытания вакцин с участием контрольных групп, когда участникам в качестве контрольного препарата вводили обычную воду для инъекций, показали, что даже на этот «препарат» возникают местные реакции, причем с частотой, близкой к таковой для опытной группы, где вводили вакцины. То есть **причиной местных реакций в определенной мере является укол сам по себе**.

Иногда вакцины устроены так, чтобы намеренно вызывать местные реакции. Речь идет о включении в состав вакцин специальных веществ (обычно это гидроокись алюминия и его соли) или **адьювантов**, которые призваны вызывать воспаление с тем, чтобы больше клеток иммунной системы «знакомилось» с вакцинным антигеном, с тем, чтобы сила иммунного ответа была выше. Примером таких вакцин являются вакцины АКДС, АДС, против гепатита А и В. Обычно адьюванты используют в инактивированных вакцинах, поскольку иммунный ответ на живые вакцины и так достаточно силен. Способ введения вакцин также влияет на число местных реакций. **Все инъекционные вакцины лучше вводить внутримышечно**. Детей старше двух лет и взрослых лучше всего прививать в дельтовидную мышцу плеча, то самое мышечное утолщение на плече – укол делается сбоку, под углом 90 градусов к поверхности кожи. При подкожном введении вакцин частота местных реакций (покраснение, уплотнение) будет заведомо выше, а всасывание вакцин и, как следствие, иммунный ответ могут быть ниже, чем при внутримышечном введении. К общим поствакцинальным реакциям относят охватывающую значительные участки тела сыпь, повышение температуры тела, беспокойство, нарушения сна и аппетита, головную боль, головокружение, кратковременную потерю сознания, цианоз, похолодание конечностей.

**Осложнения вакцинации** – это нежелательные и достаточно тяжелые состояния, возникающие после прививки. К примеру, резкое падение артериального давления (анафилактический шок), неврологические нарушения и т.п. Основной их причиной считаются: нарушение условий хранения вакцины; нарушение инструкции по введению вакцины; индивидуальные особенности организма; присоединение инфекции.

Все вакцины подразделяются на живые и инактивированные (корпускулярные, химические, рекомбинантные, живые, анатоксины).

**В настоящее время в мире существуют две вакцины против инфекции, обусловленной вирусом папилломы человека (ВПЧ), 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 (табл.1). Также каждая из вакцин содержит свой адъювант для усиления иммунного ответа на антигены ВЧ. Адъювант в вакцине Гардасил содержит алюминиевую соль под названием гидроксифосфат сульфата алюминия, адъювантная система AS04 в вакцине Церварикс усилена кроме алюминиевой соли агонистом toll-like рецептора-4 (монофосфорил липид А) (табл. 1) [27, 44].

Эффективность вакцин продемонстрирована II и III фазами исследований. Развитие 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) [38]. Наличие персистирующей ВПЧ-инфекции тесно коррелирует с развитием предраковых поражений [31], поскольку персистирующая инфекция, являясь эписомальной формой ВПЧ, также является биологическим предвестником интеграции ВПЧ в геном. С интеграцией ВПЧ в геном клетки-хозяина раз-

вивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) 2/3 степени и рак. CIN 2/3 требует терапии при выявлении в процессе скрининга на наличие рака шейки матки и является **второй промежуточной точкой** в отношении развития рака шейки матки в настоящих исследованиях.

В исследовании Фазы II с целью оценки эффективности вакцины Церварикс проводилось наблюдение в течение более 5,5 лет [24]; в исследовании Фазы II с целью оценки эффективности вакцины Гардасил проводилось наблюдение в течение полных 5 лет [44]. 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 Церварикс и 16-23-летние в группе 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 цитологии при включении в исследование. Более

Таблица 1  
Состав, схемы применения вакцин против вируса папилломы человека [27, 4 3]

	Церварикс	Гардасил
Тип вакцины	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 16/18	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 6/11/16/18
Концентрация	20мкгВПЧ16 20мкгВПЧ18	20 мкг ВПЧ 6 40 мкг ВПЧ 11 40 мкг ВПЧ 16 20 мкг ВПЧ 18
Адъювант	адъювантная система AS04: 500 мкг гидроксида алюминия 50 мкг 3-деацелированного монофосфорилл ипида А	гидроксифосфат сульфата алюминия 225 мкг гидроксифосфата сульфата алюминия
Система рекомбинантной технологии	Бакуловирусная экспрессионная система в клетках насекомых Trichoplusia ni	Дрожжевая экспрессионная система в клетках Saccharomyces cerevisiae
Схема вакцинации	0, 1, 6 месяцев	0, 2, 6 месяцев
Показания (зарегистрированные в РФ)	Девочки 10-17 лет Женщины 18-25 лет	Девочки и мальчики 9-17 лет Женщины 18-26 лет

Таблица 2.  
Эффективность в исследованиях Фазы IIВ [24, 44].

Конечная точка	Церварикс Период последующего наблюдения - 5,5 лет		Гардасил 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

70% женщин, включенных в исследование, были ДНК- и серонегативны к типам ВПЧ, входящим в состав вакцины, а также не имели отклонений в цитологических исследованиях.

Основанные на большом числе наблюдений показательны результаты эффективности вакцины, полученные 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 типа. 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) [10, 32]. Обе вакцины обеспечивают отличную защиту против CIN любой стадии, связанной с ВПЧ 16 или 18.

За счет включения в вакцину Гардасил вирусоподобных частиц к 6 и 11 серотипам ВПЧ достигнута 99% эффективность в предотвращении развития генитальных кондилом у женщин, привитых этой вакциной (лишь 2 случая в группе вакцинированных, в отличие от 193 в группе плацебо).

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 (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 [45]. 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) [10, 18]. Этот результат нуждается в подтверждении данными дальнейших исследований для достижения статистической значимости, но 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.

Таблица 3  
Эффективность в исследованиях Фазы III [10, 32]

Конечная точка	Церварикс Период последующего наблюдения – 15 месяцев N = 18644 (промежуточный отчет)		Гардасил Период последующего наблюдения – 3 года N = 5455; N = 12167	
	CIN 2/3	90% * (97,9% ДИ: 53-99)		95% ** (95% ДИ: 85-99)
обусловленная ВПЧ 16/18	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	21	2	62	3
CIN1	94% * (97,9% ДИ: 54-100) *		100% ** (95% ДИ: 93-100)	
обусловленная ВПЧ 16	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	17	1	53	0
обусловленная ВПЧ 18	100% * (97,9% ДИ: 34-100)		95% ** (95% ДИ: 72-100)	
	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	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 1 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 1 дня после вакцинации.

Таблица 4  
Эффективность в исследованиях Фазы III у женщин серопозитивных по ВПЧ 16/18, у которых не выявлено ДНК ВПЧ на момент включения в исследование [10, 18]

Конечная точка	Церварикс Период последующего наблюдения – 15 месяцев N = 18644		Гардасил Период последующего наблюдения – 3 года N = 20583	
	CIN2 обусловленная ВПЧ 16, 18	100%		100%
	плацебо	вакцина	плацебо	вакцина
	3	0	5	0

## 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.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

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

### Церварикс

При прямом измерении с помощью системы ELISPOT индукции В-клеток памяти, специфичных к ВПЧ 16 и 18, спустя 1 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 [26]. 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 [25].

### Гардасил

В исследование данной вакцины не входила оценка индукции В-клеточного ответа. Чтобы оценить иммунологическую память Гардасила участникам 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 1 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 для ВПЧ как 16, так и 18 типов [36].

## Безопасность

Местные реакции, свойственные обеим вакцинам против ВПЧ, включают боль, эритему и отек [25, 27, 37, 43]. Однако выраженность боли, эритемы и отека не яви-

лись причиной отказа от дальнейшей вакцинации. Частота системных нежелательных явлений, таких как миалгия, головная боль и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, значительно не различалась в исследуемых труппах.

Существует ограниченное количество документально подтвержденной информации по безопасности одновременного введения Гардасила с другими возможными 16 вакцинами, которые молодые девушки могут получать в подростковый период. Исследование у 466 женщин в возрасте 16-23 лет показало, что одновременное введение Гардасила и вакцины против гепатита В не оказало влияния на титры антител к ВПЧ 16 и 18 спустя 1 месяц после завершения курса вакцинации Гардасилом и спустя 2 года периода последующего наблюдения [46].

По оценкам ученых реальные последствия ширококомандной вакцинации, которая приведет к реальному снижению заболеваемости и смертности от злокачественной патологии, ассоциированной с ВПЧ, станут достоянием наших знаний не ранее чем через 2 десятилетия. Как показывают результаты математического моделирования, внедрение вакцины позволит существенно снизить заболеваемость РШМ в развитых странах. Так, если вакцинировать 75-100% населения Германии, то через 15 лет заболеваемость РШМ снизится на 53-70% [30]. По прогнозам многих исследователей, вакцинация не может подменить собой скрининговые программы, однако позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, сократить расходы здравоохранения за счет увеличения интервала в скрининговых программах. Показано, что наиболее экономически целесообразной является модель с комбинированной стратегией профилактики РШМ, предусматривающая вакцинацию в возрасте 12 лет и цитологический скрининг каждые 3 года, начиная с 25 лет [44].

Опыт большинства стран свидетельствует о необходимости создания экспертных советов по иммунопрофилактике, которые берут на себя основную работу по обоснованию рекомендаций в этой быстро развивающейся области. Расширение официального документа, регламентирующего проведение прививок, особенно желательна в связи с активизацией противников вакцинации, использующих пробелы в официальных документах для шельмования работников, выполняющих свой долг по вакцинопрофилактике населения России, вплоть до возбуждения уголовных дел и судебных разбирательств и решений [6].

Вакцины, в целом, безопасны, иммуногенны и эффективны в профилактике ВПЧ-инфекции и состояний, предшествующих раку шейки матки, а также активны в отношении других типов ВПЧ, но только первичный курс вакцинопрофилактики не сможет полностью предотвратить рак шейки матки. Реальная степень защиты популяции от рака шейки матки вакцинацией ВПЧ будет зависеть от необходимости ревакцинации, охвата населения и, где приемлемо, продолжения программ цитологического скрининга для выявления рака.

## Литература

1. Иммунопрофилактика - 2000. Под ред. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. – 2000.
2. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – СПб. – 2003. – 90 с.
3. Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко. Издательство Медицина – 376 с.
4. Логунов О.В., Алешкин В.А., Брико Н.И. Папилломавирусная инфекция и ее вакцинопрофилактика. - <http://www.privivka.ru/info/bulletin/article.php?Id=25>.
5. Статистические материалы «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году», М. – 2002.
6. Таточенко В.К. Новые возможности в вакцинации детей. Мат. Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». III Российский медицинский форум. – 2008.
7. Уварова Е.А. <http://www.solvay-pharma.ru/doctors/new.aspx?id=17036>
8. Ярилин А. Кожа и иммунная система // Эстетическая медицина. – 2003. – Т. 2, № 2. – С.111-121.
9. American Academy of Pediatrics: 2000 Red Book: report of the Committee on infectious Diseases. – 2000.
10. Ault K.A. for the The Future II Stud)' Group: Effect of prophylactic human papillomavirus LI virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials // Lancet. – 2007. – Vol.369. – P.1861-1868.
11. Baseman J.G. & Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // J. Clin. Virol. – 2005. – Vol.2. – P.16-24.
12. Bosch F.X. et al. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. – 2003. – Vol.31. – P.3-13.
13. Bosch F.X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol.55. – P.244-265.
14. Brown D.R. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol.191. – P.182-192.
15. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol.16. – P.1-17.
16. Castle P.E. et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol.19. – P.1808-1816.
17. Collins S. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol.109. – P.96-98.
18. Cruickshank M., Teixeira J., Gall S. et al. Efficacy and safety for GSK's HPV vaccine in women initially seropositive or seronegative for HPV 16/18 in a Phase III trial. Presented at: EuroGin. Monte Cristo, Monaco. – 4-6 October. – 2007.
19. Davidson M. et al. // J. Infect. Dis. – 1994. – Vol.65. – P.792-800.
20. De Sanjose S. et al. In Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V. (eds): The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer // Lyon, IARC Scientific Publications. – 1992. – P.75-84.
21. Dunne E.F. et al. revalence of HPV infection among females in the United States // JAMA 2007. – Vol.297. – P.813-819.
22. Evander M., Edlund K., Gustafsson A. et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol.171. – P.1026-1030.
23. Frazer I.H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol.4(1). – P.46-54.
24. 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.
25. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.356. – P.1928-1943.
26. Giannini S.L., Hanon E., Moris P. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 LI B4 vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // Vaccine. – 2006. – Vol.24(33-34). – P.5937- 5949.
27. 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 randomized controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol.364. – P.1757-1765.
28. Ho G.Y. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338. – P.423-442.
29. Kast W.M., Brandt R.M., Drijfhout J.W., Melief C.J. Human leukocyte antigen-A2.1 restricted candidate cytotoxic T lymphocyte epitopes of human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins identified by using the processing-defective human cell line T2 // J. Immunother. – 1993. – Vol.14. – P.115-120.
30. Kaufmann A.M., Schneider A. New paradigm for prevention of cervical cancer // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007, Jan. – Vol.130(1). – P.25-29. Epub, 2006, Sep. 14.

31. *Kjaer S.K., van den Brule A.J., Paull G. et al.* Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study // *Brit. Med. J.* – Vol. 325(7364). – P.572 (2002).
32. *Koutsky L. et al.* Epidemiology of genital human papillomavirus infection // *Am. J. Med.* – 1997. – Vol.102. – P.3-8.
33. *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.
34. *Moscicki A.B., Shiboski S., Broering J. et al.* The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women // *J. Pediat.* – 1998. – Vol.132. – P.277-284.
35. *Munoz N. et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol.111. – P.278-285.
36. *Olsson S.E., Villa L.L., Costa R.L.R. et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 LI virus-like particle (BЧ) vaccine // *Vaccine.* – 2007. – Vol.2. – P.4931-4939.
37. *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.
38. *Pagliusi S.R., Teresa A.M.* Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction // *Vaccine.* – 2004. – Vol.23(5). – P.569-578.
39. *Richardson H.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2003. – Vol.12. – P.485-490.
40. *Schiffman M. et al.* Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.31. – P.14-19.
41. *Sellers J.W. et al.* Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women // *CMAJ.* – 2003. – Vol.168. – P.421-425.
42. *Vaccines 3rd ed.* Plotkin S.A., Mortimer J.P. – 2000.
43. *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.
44. *Villa L.L., Costa R.L.R., 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 // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol.95. – P.1459-1466.
45. *Viscidi R.P., Schiffman M., Hildesheim A. et al.* Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol.13. – P.324-327.
46. *Wheeler C.M., Bautista O.M., Tomassini J.E. et al.* Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV) -6/11/16/18 LI virus-like particle (BЧ) and hepatitis B (HBV) vaccines // *Vaccine.* – 2008. – Vol.26(5). – P.686-696.