Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек-подростков

Информационно-методическое письмо

Москва
УМНЫЙ ДОКТОР
2017

УДК 615.371+616(084+006+053.5)
ББК 57.15
В12

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

В12 **Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек-подростков:** Информационно-методическое письмо. – М. : Умный доктор, 2017. – 40 с. : ил.
ISBN 978-5-9908600-7-0

Информационно-методическое письмо посвящено вопросам папилломавирусной инфекции, ВПЧ-ассоциированных заболеваний у подростков.

Информационное письмо предназначено для врачей акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, онкологов, иммунологов и эпидемиологов.

УДК 615.371+616(084+006+053.5)
ББК 57.15

ISBN 978-5-9908600-7-0

© Оформление, оригинал-макет.
ООО «Умный доктор», 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

СОГЛАСОВАНО:

Заместитель Министра здравоохранения Московской области, начальник управления организации медицинской помощи матерям и детям, доктор медицинских наук

И.Г.Солдатова

«14» февраля 2017г.

УТВЕРЖДАЮ:

Министр здравоохранения правительства Московской области

Д.С.Марков

«15» февраля 2017г.

Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек-подростков

г. Москва

Коллектив авторов

Краснопольский Владислав Иванович	Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ
Логутова Лидия Сергеевна	Заместитель директора по науке ГБУЗ МО «МОНИИАГ», доктор медицинских наук, профессор
Зароченцева Нина Викторовна	Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ», руководитель Областного центра по патологии шейки матки, доктор медицинских наук
Солдатова Ирина Геннадьевна	д.м.н. профессор, заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям
Петрухин Василий Алексеевич	Директор ГБУЗ МО МОНИИАГ, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации
Белая Юлия Михайловна	Главный специалист Московской области по детской гинекологии, научный сотрудник НКО ГБУЗ МО «МОНИИАГ», кандидат медицинских наук
Булычева Елена Сергеевна	Руководитель ЦПС ГБУЗ МО «МОНИИАГ», кандидат медицинских наук
Серова Ольга Федоровна	Главный акушер-гинеколог МЗ МО, главный врач Московского областного перинатального центра, доктор медицинских наук, профессор
Джиджихия Лела Константиновна	Сотрудник отделения планирования семьи ГБУЗ МО «МОНИИАГ», кандидат медицинских наук
Кещьян Людмила Викторовна	Главный врач ГБУЗ МО «Наро-Фоминская РБ», кандидат медицинских наук

РЕЦЕНЗИЯ

на информационно-методическое письмо

«Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний у девочек-подростков»

Злокачественные новообразования шейки матки являются одной из основных причин смерти и инвалидизации женщин развитых, а в последние годы и развивающихся стран. Экономические потери связаны со значительными затратами на социальное обеспечение и страхование в связи с высокой стоимостью лечения, профилактических и реабилитационных мероприятий, длительной, часто необратимой, утратой трудоспособности.

Руководством Всемирной организации здравоохранения в государствах-членах проведена трехлетняя программа, результатом которой стало соглашение о постановке глобальной цели снижения преждевременной смертности от рака шейки матки и других неинфекционных заболеваний к 2025 г. на 25%.

Международный Противораковый Союз считает, что накоплено достаточно знаний о профилактике, раннем выявлении и лечении онкологических заболеваний шейки матки для обеспечения излечения и повышения качества жизни пациентов, чтобы достичь поставленных целей.

Особое внимание в настоящее время уделяется профилактическим мероприятиям рака шейки матки ввиду высокой распространенности патологии не только в России, но и в мире. Важным является рост заболеваемости у женщин в возрастной группе до 29 лет. Известно, что в РФ в 2014 году РШМ стал причиной смертности у 119 девушек в возрасте до 24 лет (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2015г).

Передовым регионом РФ по вакцинопрофилактики РШМ является Московская область, где за время вакцинации с 2008 года привито уже более 19 тыс. девочек и женщин и получены первые положительные результаты по снижению заболеваемости аногенитальными кондиломами, а также наметилась аналогичная тенденция в заболеваемости РШМ у молодых женщин.

Считаю целесообразным принять во внимание полученные данные в Московской области, изложенные в научных трудах, в том числе в представленном информационно-методическом письме, и рекомендовать работу для печати.

Для практического здравоохранения важным является повышение охвата вакцинацией, что можно сделать, учитывая сложности проведения вакцинации с помощью региональных программ, путем включения вакцинации в региональный и национальный календари.

Заведующий научно-исследовательским отделом
раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики
и комплексного лечения онкологических заболеваний
женских репродуктивных органов
ФГБУ "РНЦРР" МЗ РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор Л.А. Ашрафян

Подпись академика РАН, проф. Л.А.Ашрафяна удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ,
Профессор З.С. Цаллагова

Введение

Профилактика онкологических заболеваний является глобальной медико-социальной проблемой. В группе злокачественных новообразований органов генитальной сферы наибольшую долю занимает заболеваемость раком шейки матки (РШМ). По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется более 530 тыс. больных РШМ, что составляет 5% среди всех локализаций [14]. Предположительный прогноз – более 1 000 000 новых случаев РШМ к 2020 г.

В 2015 г. в России было выявлено 16 439 случаев РШМ [15]; общий стандартизованный показатель смертности от РШМ за последние 10 лет существенно не изменился: величина показателя колебалась в пределах 5,1–5,2 [16].

В Московской области ежегодно регистрируется порядка 700 новых случаев РШМ, почти половина из них заканчиваются летально; за последние 10 лет заболеваемость выросла в 2 раза и в 2015 г. составила 19,5 на 100 000 населения. Смертность от РШМ в МО в 2015 г. составила 7,4 (табл. 1).

Ежегодно диагностируется РШМ и во время беременности [5, 26]. Следует отметить прирост заболеваемости РШМ в Московской области у молодых женщин до 29 лет: в 2012 г. было выявлено 4 случая цервикального рака у женщин до 24 лет.

В 2013 г. Всемирная ассамблея здравоохранения определила РШМ в качестве одного из приоритетных пунктов Плана действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. Начиная с 2006 г. во всем мире приоритетным направлением в профилактике РШМ наряду с проведением скрининговых программ является вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ). Возможность вакцинации от папилломавирусной инфекции (ПВИ) для первичной профилактики инфицирования и развития РШМ представляет собой одно из главных достижений науки последних десятилетий. В 2008 г. Харальду цур Хаузену из Немецкого центра исследования рака в Гейдельберге Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине за открытие ВПЧ, вызывающего РШМ [49]. Од-

Таблица 1.

Динамика заболеваемости РШМ в Московской области

Показатель		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Взято на учет в отчетном году больных с впервые в жизни установленным диагнозом	Абс.	643	641	618	688	657	726	789	785
	На 100 тыс.	17,7	17,53	16,85	17,85	17,13	19,02	20,67	19,5
Смертность женщин от РШМ	Абс.	293	271	305	307	293	284	289	291
	На 100 тыс.	8,07	7,41	8,32	7,96	7,64	7,44	7,48	7,43

Таблица 2.

Злокачественные новообразования у женщин, связанные с ВПЧ-инфекцией (в мире в 2002 г.) [42, 63]

Локализация	Общее число	Вызывается ВПЧ		% всех случаев ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний у женщин	Вызывается ВПЧ 16/18	
		%	Абс.		%	Абс.
Шейка матки	492,800	~100	492,800	93,5	70	344,900
Вульва, влагалище	40,000	40	16,000	3,0	80	12,800
Анус	15,900	90	14,300	2,7	92	13,100
Ротоглотка	9,600	12	1,100	0,2	91	1,000
Ротовая полость	98,400	3	2,900	0,6	97	2,800
Всего			527,100			374,600

нако впервые теорию появления опухолевого роста, в которой огромная роль принадлежала вирусам, изложил российский ученый Л.А.Зильбер в 1935 г. [10]. Согласно данным мировой статистики распространенности ВПЧ, известно, что в России количество впервые выявленных ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований составляет 23 333, более 200 000 человек находятся под наблюдением [15].

В структуре ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований на долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ, 80% рака вульвы и влагалища, 92% – анального рака, 95% – рака ротовой полости, 89% – рака ротоглотки, 63% – рака полового члена [15] (табл. 2).

В России ВПЧ также является причиной широкого спектра онкологических заболеваний: в 2014 г. было зарегистрировано 1852 впервые выявленных случая рака вульвы и 458 случаев рака влагалища, 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки и 2445 случаев рака ротоглотки. Ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, большая часть которых у мужчин старше 60 лет. Заболеваемость составляет в среднем около 3 на 100 тыс. населения. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16-го типа [14].

Международное агентство по исследованиям в области рака (International Agency for Research on Cancer) определило, что ПВИ – вакциноуправляемая инфекция, а предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой РШМ [25, 28, 29]. ВОЗ и Детский фонд Организации объединенных наций (ЮНИСЕФ) рассматривают ВПЧ-вакцинацию как приоритетную для национальных программ иммунизации. В настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ зарегистрированы более чем в 130 странах мира. Национальные программы вакцинации от ВПЧ

рекомендованы в 70 странах, в ряде стран наряду с девочками вакцинируют и мальчиков (Австралия, США, Канада, страны Латинской Америки и др.).

В настоящее время известно около 200 типов ВПЧ [15]. Современная медицина описывает более 70 разновидностей папилломавируса, вызывающих различные заболевания кожи или слизистых оболочек у человека. При этом выделяют вирусы высокого и низкого онкогенного риска (рис. 1).

Наиболее распространенные генотипы ВПЧ в этиологии РШМ – 16, 18, 45, 31 и 33-й.

В мировом масштабе ВПЧ **16-го** и **18-го** типов вызывают более 70% случаев РШМ [18, 60]. Среди всех случаев РШМ 70–80% составляет плоскоклеточная карцинома, а 10–25% – аденокарцинома.

Аденокарцинома происходит из железистого эпителия эндоцервикса [64], диагностируется у 30% женщин младше 35 лет и характеризуется сложностью диагностики и высоким риском раннего метастазирования [42, 45].

Следующие по распространенности онкогенные типы ВПЧ (в порядке убывания по распространенности в мировой этиологии РШМ) – это генотипы 45, 31 и 33, которые суммарно приводят к развитию еще 10% случаев рака в мире.

ВПЧ низкого риска или неонкогенные ВПЧ вызывают доброкачественные поражения – генитальные кондиломы. До 90% генитальных кондилом обусловлены ВПЧ 6-го типа, а приблизительно 10–30% – ВПЧ 11-го типа [1, 19, 59].

ВПЧ является относительно небольшим вирусом, содержащим двухцепочечную ДНК внутри сферической оболочки (капсида) [30]. Вирус строго

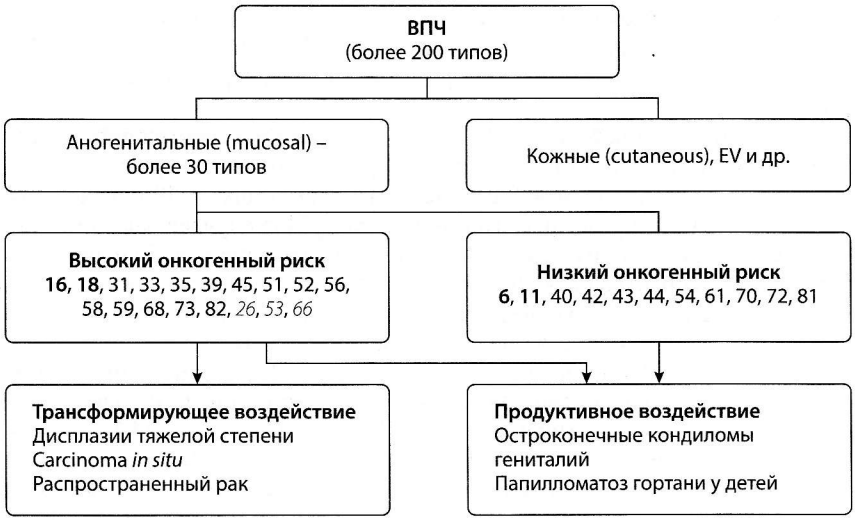


Рис. 1. Эпидемиологическая классификация ВПЧ [59].

Рис. 2. Структура вируса папилломы человека [47].

эпителиотропен, не имеет внешней оболочки. Геном представлен двуспиральной кольцевидно-скрученной ДНК (рис. 2). В процессе репликационного цикла он экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки контролируют репликацию, транскрипцию и клеточную трансформацию, в частности, за онкогенные свойства вируса ответственны онкобелки Е6 и Е7. Поздние гены кодируют структурные белки вириона. Гены Е6 и Е7 всегда выявляются в опухолевых клетках, зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утеряны в процессе его длительной персистенции в организме.

Пути передачи папилломавирусной инфекции

Выделяют следующие пути передачи вируса:

- половой путь;
- вертикальный путь (антенатально, интранатально) [26];
- бытовой путь (возможна передача вируса через нижнее белье, хирургические перчатки, через хирургический инструментарий для биопсии и другие предметы, обсемененные ВПЧ. Медперсонал может инфицироваться ВПЧ во время лазерной деструкции генитальных бородавок, вдыхая образующийся дым).

Инкубационный период составляет 1–6 мес., максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаруживается на 6-й месяц.

Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте, даже если имел место непроникающий половой контакт [6, 7, 51]. Не исключается возможность непрямой передачи вируса через предметы обихода, однако до настоящего времени риск инфицирования перинатальным и контактно-бытовым путем изучен недостаточно [64, 67].

Согласно современным исследованиям, основными путями проникновения ВПЧ в организм ребенка являются трансплацентарная трансмиссия, ауто- и гетероинокуляция, половой контакт [3, 23, 55, 66]. Частота пере-

дачи ВПЧ от матери к плоду, по данным разных исследователей, разнится весьма существенно – от 4 до 87%. При этом инфекция в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной участившегося в последнее время рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. По данным исследования, проведенного Н.И.Тапильской и соавт. [31], ВПЧ выявляется у 14,6% новорожденных, родившихся у матерей, инфицированных вирусом. P.Hermonat и соавт. [53] считают, что мишенью для ВПЧ является хорионический трофобласт, его инфицирование может приводить к прерыванию беременности [37].

Самая высокая распространенность ПВИ наблюдается в подростковом возрасте, а именно в возрасте 15–19 лет [39, 67].

Факторы риска развития папилломавирусной инфекции и рака шейки матки

- Раннее начало половой жизни.
- Промискуитет (наличие нескольких половых партнеров).
- Молодой возраст.
- Курение, алкоголь.
- Беременность.
- Эндометриоз.
- Эндогенные факторы (авитаминоз, снижение иммунитета).
- Длительный прием комбинированных оральных контрацептивов ВПЧ-позитивными женщинами.

Инфекционный процесс при папилломавирусной инфекции

Инфекционный процесс при ПВИ имеет следующие этапы:

- первичная инфекция, передаваемая половым путем;
- персистенция генома вируса в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц;
- поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном;
- индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность генома;
- селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК;
- активное размножение данного клона клеток и прогрессирование цервикального интраэпителиального поражения (рис. 3).

Однако многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но не достаточное событие для ракового перерождения. Для формирования необратимой неоплазии необходимы:

- активная экспрессия вирусных генов Е6 и Е7;
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16,2-гидроксистерон [8, 12];

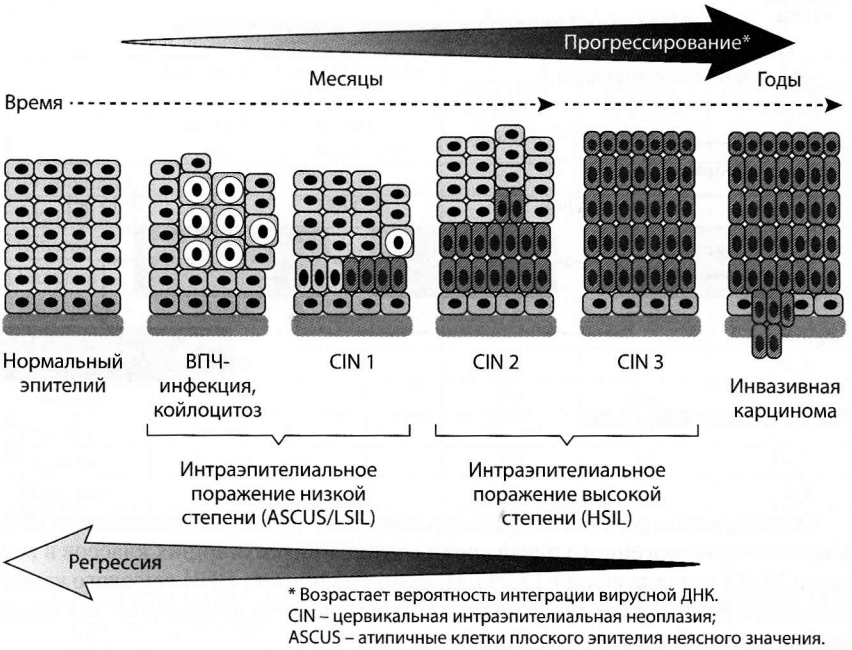


Рис. 3. Прогрессирование цервикального интраэпителиального поражения.

- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения (рис. 4).

По данным D.R.Brown и соавт. [38], раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск РШМ в 22 раза, поэтому одной из приоритетных проблем в настоящее время является высокая частота инфицирования ВПЧ среди девочек-подростков, живущих половой жизнью.

В нескольких современных эпидемиологических исследованиях изучена распространенность ВПЧ-инфекции в подростковой популяции:

- наиболее уязвимой группой инфицированности ВПЧ являются подростки;
- у подростков в возрастной группе от 13 до 21 года частота инфицирования была равна 38,2%, причем пациентки 13–18 лет приблизительно в 2 раза чаще были инфицированы ВПЧ, чем в возрасте 19–21 года;
- по результатам исследований F.X.Bosh и соавт. [37], 13% женщин с РШМ начали половую жизнь в возрасте ранее 14 лет против 3,5% женщин с РШМ, имевших коитархе в возрасте 20 лет.

Исследование, проведенное сотрудниками МОНИИАГ в 2008 г. в Московской области [2] среди 700 учащихся старших классов, выявило, что 27,5% девочек-подростков в возрасте 14–17 лет сексуально активны.

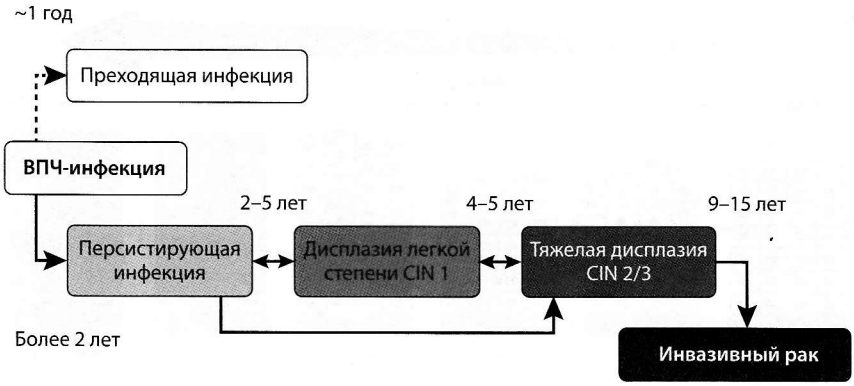


Рис. 4. Течение ПВИ [2, 20].

Обследование девочек-подростков показало, что инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди всех учащихся старших классов в возрасте 14–17 лет составляет 17,2%. Инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди сексуально активных девочек-подростков оказалась крайне высокой и составила 50,5%.

Профилактика рака шейки матки

Во всем мире профилактика РШМ базируется на проведении цитологического скрининга и своевременном проведении вакцинации против ВПЧ.

Цель цитологического скрининга – это прежде всего, своевременное предотвращение предрака и РШМ [40, 52, 58, 63, 69]. Снижение смертности на 20–60% достигнуто благодаря внедрению скрининговых программ, базирующихся на Пап-тесте, в Европе и Северной Америке. При этом попытки внедрения цервикального скрининга с охватом до 80% женщин в мире не привели к ожидаемому снижению частоты РШМ (табл. 3) ввиду недостаточного контроля над качеством мазков, неэффективности системы транспортировки их в лаборатории, некачественного выполнения микроскопии и т. п. Цервикальный скрининг значительно сократил заболеваемость и смертность от РШМ, но в то же время имеется ряд ограничений для его применения:

- цервикальный скрининг не имеет широкого распространения во всех странах, а в ряде стран имеет место очень низкий охват и/или скрининг проводится недостаточно качественно – оба эти критерия необходимы для успешной реализации программ скрининга;
- в России цервикальному скринингу подвергаются порядка 30% женщин, в основном по обращаемости;
- поражения, которые прогрессируют быстро, могут быть не обнаружены вовремя;

Таблица 3.

Цервикальный скрининг в странах Европы [10]

Страна	Рекомендованные параметры скрининга		Регулярно проходят скрининг, %	Смертность от РШМ, на 100 000	Заболеваемость РШМ, на 100 000
	Возраст, лет	Периодичность, лет			
Финляндия	30–60	5	93	3,0	6,2
Англия	25–46	3–5	83	5,1	10,8
Швеция	23–60	3	83	5,6	10,9
Бельгия	25–64	3	78	6,2	12,8
Нидерланды	30–60	5	77	3,8	9,4
Дания	23–59	3	75	8,6	16,3
Франция	25–65	3	69	5,4	13,6
Италия	25–64	3	53–74	4,0	11,6
Германия	20–85	1	50	7,1	14,7
Испания	25–65	3	27	3,6	10,3

- скрининг не предотвращает инфицирование ВПЧ или развитие предраковых поражений [36];
- эффективность цитологического скрининга не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако в когортных исследованиях на больших популяциях было показано, что взятие мазков каждые 3–5 лет снижает заболеваемость и смертность от РШМ.

Исходя из вышесказанного, наиболее эффективным средством первичной профилактики ПВИ является вакцинация как способ воздействия на третье звено эпидемического процесса – восприимчивое население [17, 19, 21]. Защита от РШМ путем вакцинации стала возможной с 2006 г. В 2006 г. ВОЗ в документе «Глобальное видение и стратегии иммунизации» применительно к вакцинопрофилактике определила приоритетные заболевания, которые должны быть ликвидированы за счет иммунизации: это пневмония, инфекционные диареи и РШМ.

Профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована ведущими профессиональными ассоциациями/организациями мира:

- Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ),
- Европейским центром контроля заболеваний (ECDC),
- Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO),
- Американским онкологическим обществом (ACS),
- Обществом онкогинекологов (SGO),
- Европейским обществом специалистов в области онкогинекологии (ESGO),
- Национальным объединенным заключением SOGC – GOC – SCC,
- Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG) и др.

В настоящее время в мире зарегистрированы 3 вакцины против ВПЧ – Церварикс® («ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия), Гардасил® и Гардасил-9 («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды) (табл. 4). В России пока зарегистрированы две из них – Церварикс® и Гардасил®.

Вакцины против ВПЧ:

- неинфекционны;
- не способны вызывать инфицирование папилломавирусом;
- не содержат тиомерсал, который входит в состав некоторых других вакцин в качестве консерванта;
- успешно стимулируют продукцию нейтрализующих антител.

Принципы вакцинации базируются на двух главных характеристиках адаптивного иммунитета: специфичности и клеточной памяти. Иммунитет против ВПЧ является типоспецифическим или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом. Введение вакцины приводит к стимуляции выработки антител (рис. 5). Все антитела обладают сходной структурой, но имеют отличия в специфичности связывания антигена [32, 44, 65, 68].

Таблица 4.

Сравнительная характеристика вакцин Гардасил® и Церварикс® [11, 49, 63]

Параметры сравнения	Гардасил® (ЛС-002293 – 12.03.2015)	Церварикс® (ЛСР-006423/08 – 26.02.2015)
Валентность	Четырехвалентная рекомбинантная вакцина	Двухвалентная рекомбинантная вакцина
Состав	*Белки:* белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг)	*Белки:* белок L1 типов ВПЧ 16 (20 мкг) и 18 (20 мкг)
	Адъювант: алюминия гидроксифосфата сульфат аморфный (225 мкг) и дрожжевой субстрат	*Адъювант:* AS04 состоит из гидроксида алюминия (500 мкг) и 3-О-дезацил-4′-монофосфориллипида А (50 мкг)
	Вспомогательные вещества: натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия борат, вода для инъекций	*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций
	Производится с использованием дрожжевого субстрата	*Производится с использованием* новой системы экспрессии бакуловируса в клетки Trichoplusia ni
Форма выпуска	Флакон с 1 дозой (0,5 мл) вакцины; одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины	Одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины

Таблица 4 (продолжение).

Параметры сравнения	Гардасил® (ЛС-002293 – 12.03.2015)	Церварикс® (ЛСР-006423/08 – 26.02.2015)
Назначение	*Профилактика у девочек и женщин:* – рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызываемых ВПЧ 16 и 18; – аногенитальных бородавок, вызываемых ВПЧ 6 и 11; – CIN I–III и аденокарциномы шейки матки *in situ*, VaIN, VIN, AIN 1–3-й степени, обусловливаемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18 *Профилактика у мальчиков и мужчин:* – рака анального канала, обусловливаемого ВПЧ 6, 11, 16 и 18; – аногенитальных бородавок, вызываемых ВПЧ 6 и 11; – предраковых, диспластических состояний и AIN 1–3-й степени, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18	Профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, влагалища и вульвы, рака шейки матки, вульвы, влагалища (плоскоклеточного и аденокарциномы), обусловливаемых ВПЧ высокого онкогенного риска
Возраст проведения вакцинации	Девочки и женщины: от 9 до 45 лет; мальчики и мужчины: от 9 до 26 лет	Девочки и женщины: от 9 до 45 лет
Способ введения	Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра	Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча
Схема введения	Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по стандартной схеме: 0–2–6 мес. Допускается ускоренная схема, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой дозы, а третья – через 3 мес. после второй дозы. Курс считается завершенным даже при нарушении интервалов между прививками, если полный курс иммунизации проведен в течение 1 года. У лиц в возрасте от 9 до 13 лет допускается альтернативная двухдозовая схема: 0–6 мес. При этом в случае введения второй дозы ранее чем через 6 мес. после первой дозы следует ввести третью дозу. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми	Выбор схемы зависит от возраста вакцинируемой. Стандартный курс вакцинации: 0–1–6 мес. При необходимости изменения графика вторая доза может быть введена через 1–2,5 мес. после первой дозы, а третья – через 5–12 мес. после первой дозы. Иммунизация девочек от 9 до 14 лет включительно проводится по двухдозовой схеме: 0–6 мес. Если девочке данного возраста вторая доза была введена ранее чем через 5 мес. после первой, то обязательно должна быть введена третья доза

Таблица 4 (окончание).

Параметры сравнения	Гардасил® (ЛС-002293 – 12.03.2015)	Церварикс® (ЛСР-006423/08 – 26.02.2015)
Ревакцинация	Необходимость ревакцинации не установлена	
Нежелательные явления (не более 0,1% случаев)	Местные реакции: покраснение, припухлость, болезненность и зуд в месте введения. Продолжительность реакций не превышает 5 сут. и не требует назначения медикаментозной терапии. Общие реакции: головная боль, кратковременное повышение температуры тела. В структуре общих (системных) реакций чаще всего встречались лихорадка, тошнота, назофарингит, головокружение и понос. Отмечены отдельные случаи гастроэнтерита и воспаления органов малого таза	
Противопоказания	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) к активным компонентам и наполнителям вакцины Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов Беременность Сильные реакции (подъем температуры выше 40°С, отек, гиперемия в месте инъекции диаметром 8 см и более) или осложнения (анафилаксия, коллапс, энцефалические реакции, афебрильные судороги) на первую дозу вакцины Острые заболевания и обострения хронических заболеваний	

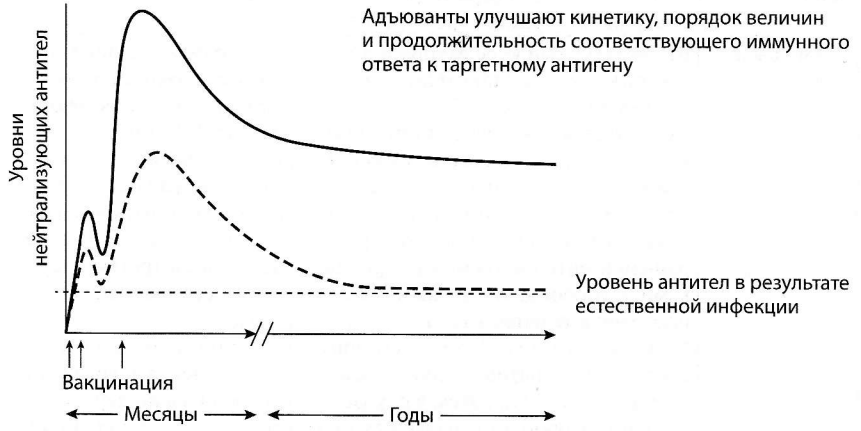


Рис. 5. Естественный иммунный ответ при ВПЧ-инфекции и индукция иммунного ответа после вакцинации против ВПЧ [65].

Антитела синтезируются В-лимфоцитами плазмы, которые имеют определенную ограниченную по продолжительности жизнь, поэтому стимуляция клеточной памяти при вакцинации – чрезвычайно важный компонент. Благодаря клеточной памяти при будущем контакте с возбудителем-антигеном запускается процесс новой выработки нейтрализующих антител, что важно для создания долговременного иммунитета. Контакт с антигеном приводит к созданию комплекса антиген–антитело, который легко распознается цитотоксическими клетками организма, пораженная клетка разрушается, лизируется и выводится из организма вместе с генным материалом ВПЧ. Дополнительно к антигену в вакцину вводятся специальные вещества-адъюванты, которые содержатся практически во всех вакцинах и способствуют усилению иммунного ответа [56].

В настоящее время [34] национальные программы ВПЧ-вакцинации девочек рекомендованы в 70 странах, причем в 39 странах за счет государственного финансирования (табл. 5). Помимо этого более чем в 6 странах мира (США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Ирландия, Австрия, страны Латинской Америки) проводится вакцинация мальчиков.

Таблица 5.

Возрастные когорты в национальных программах вакцинации против ВПЧ [33, 41]

Страна	Возраст, лет																	
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Австралия																		
Австрия																		
Бельгия																		
Великобритания																		
Германия**																		
Голландия																		
Греция																		
Дания																		
Индия																		
Ирландия																		
Испания																		
Италия***																		
Канада**																		
Люксембург																		
Македония																		
Мексика**																		
Новая Зеландия*																		

Таблица 5 (окончание).

Страна	Возраст, лет																		
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Норвегия																			
Панама																			
Португалия**																			
Руанда																			
Румыния																			
Словения																			
США																			
Франция*, **							В течение 1-го года после начала половой жизни												
Швейцария																			
Швеция																			
Латвия																			
Фиджи																			
Латвия																			
Лесото****																			
Маршалловы острова**																			
Сан-Марино																			
Уганда***																			
Палау																			
Бутан**																			

Примечания:
Основная когорта вакцинации
«Наверстывающая иммунизация»
* Вакцинация против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов; ** схема вакцинации 0–2–6 мес.; *** вакцинация осуществляется в части страны, есть различия по регионам.

Обе вакцины в установленном порядке зарегистрированы Министерством здравоохранения РФ, имеют достаточный опыт применения, а также одобрены и рекомендованы для программ массовой вакцинации ВОЗ. В 2007 г. вакцинация против РШМ была одобрена Правительством РФ.

Московская область стала первым регионом РФ, где была принята областная программа иммунизации против РШМ (2007–2010 гг., 2011–2016 гг.) «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека». В настоящее время в Московской области привито более 19 тыс. девочек-подростков, проживающих в муниципальных районах Московской области (Люберцы, Наро-Фоминск, Мытищи, Раменское, Видное, Клин, Красногорск, Коломна, Ногинск, Одинцово, Дубна, Долгопрудный, Зарайск, Серпухов, Подольск, Воскресенск, Луховицы).

Ряд регионов России также включили вакцинопрофилактику ВПЧ-инфекции/РШМ в региональные программы. С момента регистрации обеих вакцин для профилактики РШМ в России в 24 субъектах РФ привито свыше 160 тыс. детей и подростков [69]. Среди них Москва, Сахалинская, Свердловская области, Пермский край, а также города Ярославль, Новосибирск, Смоленск и др.

Эффективность вакцинации в мире

Лицензирование ВПЧ-вакцин проведено на основании продемонстрированной ими клинической эффективности среди молодых женщин, а в отношении четырехвалентной вакцины – также и среди молодых мужчин [4].

Результаты вакцинации против ПВИ:

- краткосрочные ранние – снижение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцин, и уменьшение частоты возникновения аногенитальных кондилом (АК) (для четырехвалентной вакцины);
- промежуточные – уменьшение частоты развития предраковых поражений шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), вульвы и влагалища (интраэпителиальная неоплазия вульвы и влагалища);
- долгосрочные результаты эффективности – снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными видами рака.

Снижение заболеваемости раком шейки матки, вульвы и влагалища, а также анальным раком возможно оценить через 15–20 лет после начала вакцинопрофилактики [4].

Важное значение в оценке эффективности вакцинопрофилактики ВПЧ, как и любой другой вакцинации, имеет охват вакцинацией. ВОЗ рекомендует охват вакцинацией не ниже 70%. Охват выше в тех странах, где вакцинация осуществляется в школах (табл. 6).

По данным клинических исследований, эффективность *четырехвалентной вакцины* против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища,

Таблица 6.

Результаты вакцинации против ПВИ в мире [56]

	Австралия	Новая Зеландия	США	Швеция
Начало программы, год	2007	2008	2006	2006
Охват вакцинацией, %	81–84	52	49	25
Стратегия вакцинации	Школа	Школа	Поликлиника + аптека	Поликлиника
Снижение частоты аногенитальных бородавок	Практически исчезли	63%	30%	25%

а также аногенитальных кондилом находится в пределах 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) любой степени или аногенитальных поражений, вызываемых вакцинными штаммами, составляет 88,7% [16].

В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в программу массовой вакцинации девочек-подростков и молодых женщин заболеваемость АК за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% – у женщин до 30 лет [35] (табл. 6). С учетом данных о высокой эффективности вакцинации было принято решение расширить программу, включив в нее мальчиков [48]. У вакцинированных девушек, получивших по 3 дозы четырехвалентной вакцины против ВПЧ (n=21 151), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался ниже, чем у непривитых, на 39% [41]. В ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного среди девочек и женщин в возрасте 11–26 лет в период с 2007 по 2011 г. в штате Квинсленд, Австралия (n=108 353), выявлено, что по сравнению с результатами в контрольной группе невакцинированных пациенток прохождение полного курса трехдозовой вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ обеспечивает защиту от CIN II/III на уровне 46% [57, 62].

По данным проведенного в Швеции популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживавших в Швеции с 2006 по 2010 г., у тех, кто получил 3 дозы четырехвалентной вакцины до достижения 20-летнего возраста, эффективность вакцинации в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% [50].

Профилактическая эффективность *двухвалентной вакцины* против ВПЧ в популяции исходно неинфицированных женщин 15–25 лет в отношении персистирующей ПВИ 16-го и 18-го типов составила 98 и 97% соответственно; в отношении CIN I–III, обусловливаемых вакцинными штаммами, – 100% и в отношении интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища, вызываемой ВПЧ 16-го и 18-го типов, – более 75% [61].

В профилактике аденокарциномы *in situ* эффективность двухвалентной вакцины была высокой (100%) у ВПЧ-наивных лиц и значительной (76,9%) в вакцинированной когорте [27].

Подтвержденная длительность профилактической эффективности рекомбинантных вакцин в настоящее время составляет более 9 лет. Мониторинг эффективности продолжается [56].

Опыт вакцинации в Московской области

С 2007 г. в Московской области проводится программа «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека» (Приказ №507 от 2 сентября 2008 г., Приказ №550 от 14.05.2012 г., Приказ №656 от 05.06.2013 г., Приказ №751 от 17.06.2014 г.).

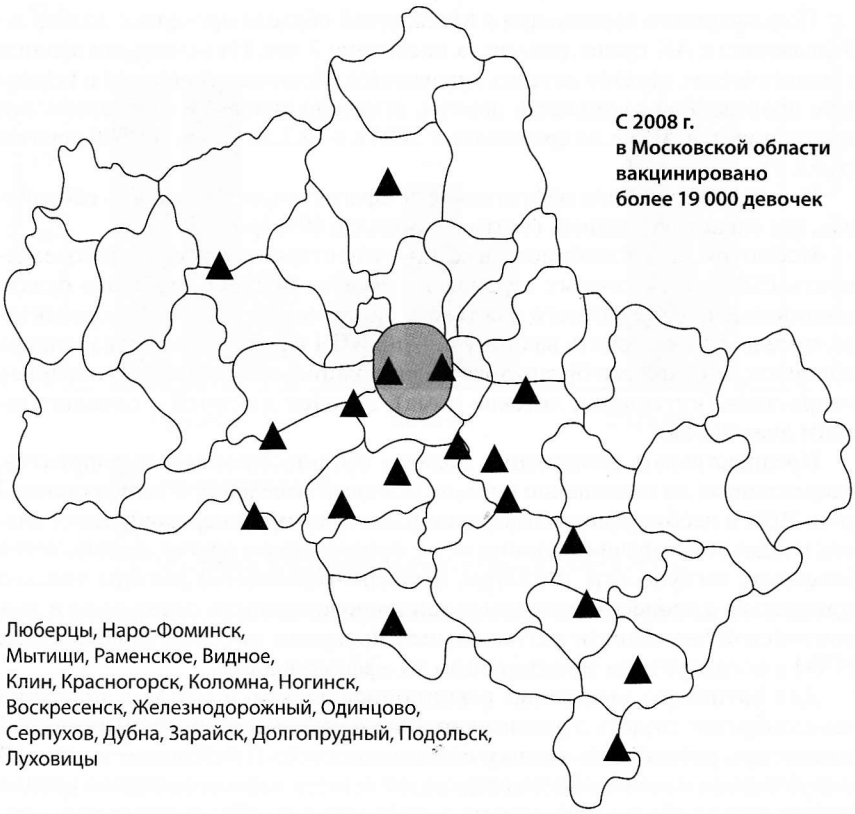


Рис. 6. Районы Московской области, охваченные вакцинацией.

На старте программы по результатам оценки заболеваемости РШМ были выбраны муниципальные районы с высокой заболеваемостью. На протяжении 10 лет вакцинацией поочередно охвачено 18 муниципальных районов МО, где привито более 19 000 девочек-подростков в возрасте 12–13 лет, а с 2015 г. в вакцинацию были включены и девушки более старшего возраста – 17 лет (рис. 6). Из всех привитых 78% девочек вакцинированы квадривалентной вакциной, а 22% – бивалентной. К организации вакцинации были подключены органы образования, так как вакцинации предшествовала разъяснительная и просветительская работа в школах (собрания для родителей, девочек и учителей), освещение в местных СМИ, работал телефон горячей линии, регулярно с врачами акушерами-гинекологами, детскими гинекологами проводились тематические конференции с целью повышения осведомленности специалистов по данной проблеме.

По результатам вакцинации в Московской области проведена оценка заболеваемости АК среди девочек за последние 7 лет. На основании анализа статистических отчетов детских гинекологов Московской области в результате проведенной вакцинации девочек отмечено снижение заболеваемости кондиломами в 2015 г. по сравнению с 2009 г. с 14,2 до 6,1 на 100 000 девочек (табл. 7).

Важно отметить, что эффективность зарегистрирована выше в тех районах, где охват вакцинацией составлял порядка 80% (рис. 7).

Несмотря на способность вакцин существенно снижать заболеваемость РШМ, в некоторых странах не удается достичь высокого охвата вакцинацией, необходимого для такого снижения [9, 13, 24]. В перспективе, прежде чем включить вакцину против ВПЧ в региональный календарь прививок, необходимо организовать вакцинацию социально отягощенных подростков (интернаты, детские дома), девочек из семей с онкологическим анамнезом.

Предшествовать вакцинации должны организационные мероприятия, направленные на повышение осведомленности населения о канцерогенной роли ВПЧ и необходимости вакцинации, которая имеет первоочередное значение. Для этого врачи-эпидемиологи с привлечением других специалистов (онкологи, иммунологи, педиатры, акушеры-гинекологи) должны активно вовлекаться в процесс обоснования эпидемиологической, социальной и экономической значимости региональных программ вакцинопрофилактики РШМ с последующим мониторингом их эффективности.

Для активного внедрения вакцинопрофилактики РШМ в практику целесообразно создать и реализовать образовательные программы для медицинских работников разных специальностей. Проведение плановой иммунизации нацеленной когорты детей с достижением высокого уровня привитости наиболее эффективно и экономически обоснованно для государства.

Таблица 7.

Динамика заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек Московской области

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Заболеваемость на 100 000 девочек, проживающих в МО	127,2	104,3	258,5	164,6	74,5	66,6	24,7
Заболеваемость на 100 000 детского населения	63,3	52,4	125,9	81,2	37,1	32,4	11,9
Заболеваемость на 100 000 девочек, проживающих в районах МО, где проводилась вакцинация	14,2	13,7	12	8,03	9,1	8,3	6,1

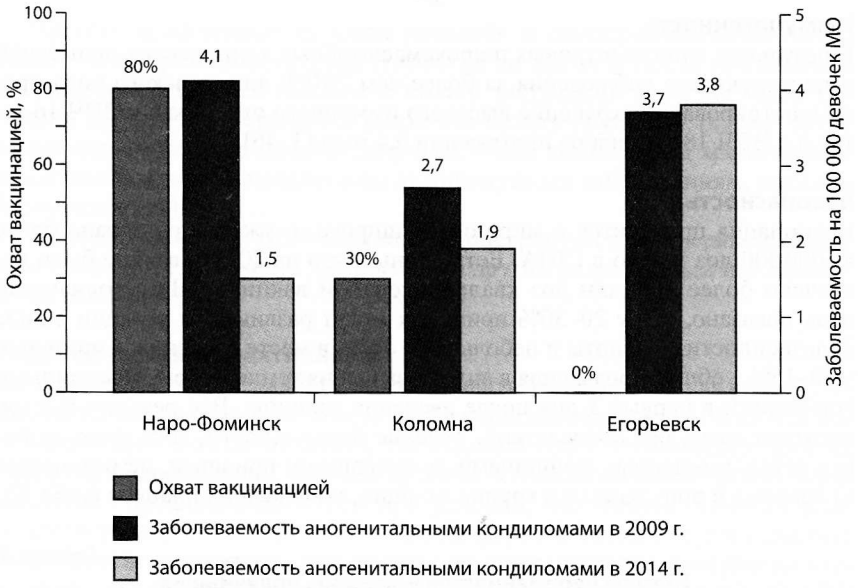


Рис. 7. Эффективность вакцинации в зависимости от охвата в разных районах Московской области.

Совместимость с другими вакцинами

Вакцины против ВПЧ можно вводить одновременно (при одном посещении, в разных шприцах и в разные участки тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, с дифтерийно-столбнячным анатоксином и полиомиелитной вакциной. Характер и уровень иммунного ответа при этом не отличаются от таковых при раздельном проведении прививок.

В то же время с целью снижения риска развития нежелательных явлений у пациентов с хроническими заболеваниями, наличием поствакцинальных осложнений в анамнезе не следует вводить первую дозу ВПЧ-вакцины одновременно с дифтерийно-столбнячным анатоксином и полиомиелитной вакциной.

Совместимость с другими лекарственными препаратами

Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков и витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияет на эффективность, иммуногенность и безопасность квадривалентной вакцины.

Ингаляционные, местные и парентеральные иммунодепрессанты не влияют на иммунный ответ при введении квадривалентной вакцины против ВПЧ-инфекции.

Иммуногенность

В результате многоцентровых широкомасштабных клинических испытаний и последующего наблюдения за более чем 20 000 лиц женского пола продемонстрировано сохранение высокого иммунного ответа как к ВПЧ 16-го, так и к ВПЧ 18-го типа на протяжении 9,4 года [3, 46].

Безопасность

Вакцинация проводится в мире очень широко, и уже использовано более 40 000 000 доз только в США. Есть данные, что на 2015 г. в мире было назначено более 183 млн доз квадривалентной вакцины. На сегодняшний день показано, что у 20–30% привитых могут развиваться реакции в виде болезненности, красноты и небольшого отека в месте введения, а примерно у 10–15% – общие проявления в виде повышения температуры, недомогания, сонливости в первые 3 дня после введения вакцины. Все реакции быстро проходят сами, без последствий. Течение беременности, состояние здоровья детей, рожденных женщинами, получавшими прививки, не отличается от таковых в популяции и в группе женщин, получавших плацебо (табл. 8).

Таблица 8.

Исходы беременностей у женщин, получивших бивалентную и квадривалентную вакцины [43, 47]

Исход беременности	Бивалентная вакцина (п=3178)		Популяционный контроль (п=3093)		Квадривалентная вакцина (п=2085)		Плацебо (п=2121)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рождение здорового ребенка	2300	72,4	2240	72,4	1355	93,6	1354	95,1
Недоношенность	73	2,3	62	2,0	-	-	-	-
Патология новорожденных (без врожденных пороков развития)	105	3,3	114	3,7	62	4,3	46	3,2
Элективное прерывание беременности	216	6,8	207	7,0	175	31,3	191	31,7
Медикаментозный аборт	4	0,1	4	0,1	-	-	-	-
Эктопическая беременность	22	0,7	21	0,7	2	0,1	3	0,15
Мертворожденность	408	12,8	388	12,5	17	3,0	15	2,5
Неразвивающаяся беременность	20	0,6	19	0,6	-	-	-	-
Врожденные пороки развития	30	0,9	28	0,9	31	2,1	20	1,4

Частота врожденных пороков развития и самопроизвольных выкидышей при беременностях, наступивших во время и после применения вакцин, соответствует таковой в общей популяции [43]. Не было отмечено других существенных различий между группами (в том числе по серьезным нежелательным явлениям, вновь выявленным хроническим заболеваниям, вновь выявленным аутоиммунным заболеваниям, исходам беременностей).

Было признано, что ВПЧ-вакцины демонстрируют клинически приемлемый профиль безопасности, аналогичный другим разрешенным и используемым вакцинам [43].

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность – один из ключевых вопросов для всех стран, рассматривающих возможность начала вакцинации против ВПЧ. Почти все экономические модели показали, что высокий охват вакцинацией девочек младшего подросткового возраста будет самой экономически эффективной стратегией профилактики РШМ при условии, что иммунитет будет длительным (более 10 лет) [54]. Результаты фармакоэкономического анализа позволяют предположить, что затраты на осуществление программы вакцинации против РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний в РФ в 5,4 раза меньше по сравнению с ежегодными предотвращаемыми потерями, что имеет значительный социальный и экономический эффект [22]. Суммируя затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний и потери внутреннего валового продукта в результате временной нетрудоспособности или смерти пациенток, определен объем финансовых потерь – 22,6 млн руб. в год на 100 тыс. человек. Вакцинация квадривалентной вакциной против ВПЧ при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя на 24,2 млрд в масштабах страны, или на 16,5 млн на 100 тыс. населения в год (в ценах 2015 г.). Кроме того, своевременная вакцинация может способствовать увеличению рождаемости в России более чем на 20 тыс. детей, что составляет 62,5% естественного прироста населения России, зарегистрированного в 2015 г. (32 038 человек) [22].

В 2012 г. в рамках проведения XX Международного конгресса акушеров и гинекологов (FIGO) состоялся Форум экспертов с международным участием. В работе Форума приняли участие 17 российских экспертов (акушеры-гинекологи, педиатры, онкологи, эпидемиологи) из различных субъектов Российской Федерации. Форум также поддержали иностранные эксперты. Участники Форума по итогам обсуждений и дискуссий отметили:

- вакцины против ВПЧ – одно из важнейших достижений науки, которое должно быть частью согласованной стратегии и тактики борьбы с РШМ наряду с программами скрининга;
- вакцинация наиболее целесообразна у девочек в возрасте 9–13 лет, т.е. до начала половой жизни; для включения в Национальный календарь прививок следует рекомендовать возрастную когорту 12–13 лет;

- включение в Национальный календарь и региональные программы/календари иммунизации против РШМ подростков старшего возраста и молодых женщин может быть перспективным направлением.

Международный и российский опыт вакцинопрофилактики РШМ представлен в 2012 г. в руководстве для врачей «Профилактика рака шейки матки» под руководством Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, в котором отмечено: *«Массовое скрининговое обследование женщин и вакцинация наряду с ростом культуры населения – залог успешной борьбы с онкологическими заболеваниями»* [27].

Союз педиатров России поддерживает профилактическую направленность и отмечает положительное значение вакцинопрофилактики для контроля РШМ в целях улучшения демографической ситуации и здоровья женщин России. В 2016 г. опубликованы Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ, где врачи разных специальностей выступают в пользу вакцинации [4].

В настоящее время в Московской области создан регистр вакцинированных девочек и женщин.

Практические вопросы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции

Может ли развиться инфекция от вакцины?

Нет. ВПЧ-вакцина – рекомбинантная, не содержит вируса или его частиц, а содержит белок, синтезированный микроорганизмом-вектором, непатогенным для человека. Этот белок очищают и используют для иммунизации. Антитела, которые к нему сформировались, далее будут защищать от инфекции.

Нужно ли обследование на ВПЧ до прививки?

Предварительного обследования до вакцинации не требуется. Эффективность иммунизации для инфицированных или сероположительных лиц была показана в клинических исследованиях.

Если график прививок нарушен?

Общими рекомендациями для бивалентной и квадривалентной вакцин являются проведение второй прививки через 1–2 мес. после первой, а третьей – через 6 мес. после первой. Нет необходимости начинать иммунизацию сначала при интервале между первой и третьей прививками более 6 мес., нужно ввести третью дозу, как только появится возможность. Если пациентка забеременела в период вакцинации, прививки следует прервать до окончания беременности и закончить их после рождения ребенка.

Лечат ли ВПЧ-вакцины?

Нет, поэтому очень важно, чтобы взрослые женщины проходили плановый скрининг даже после вакцинации.

Полезна ли вакцинация женщинам, имевшим в анамнезе ВПЧ-поражение аногенитальной области?

Полезна. В клинических исследованиях доказано, что вакцинация снижает частоту рецидивных заболеваний.

Как прививать лиц с хроническими заболеваниями?

Через 1 мес. после обострения на фоне базисной противорецидивной терапии, в отношении которой лучше посоветоваться со специалистом (неврологом, кардиологом, аллергологом и т.д.).

Можно ли вводить ВПЧ-вакцины вместе с другими вакцинами?

Да, со всеми вакцинами календаря прививок, отдельными шприцами, в разные места.

Возможно ли повторное заражение ВПЧ женщин, ранее инфицированных ВПЧ?

Возможно. Приблизительно у 50% инфицированных лиц не наблюдается какого-либо иммунного ответа на ВПЧ. Если иммунный ответ все же наблюдается, то низкие уровни антител не обеспечивают защиту в отношении ВПЧ-инфекции. Поэтому профилактические ВПЧ-вакцины были разработаны так, чтобы индуцировать более высокий иммунный ответ, чем при естественной ВПЧ-инфекции, для профилактики реинфицирования.

Препятствуют ли вакцины инфицированию другими типами ВПЧ, не входящими в их состав?

Обе зарегистрированные вакцины обладают перекрестной эффективностью в отношении невакцинных штаммов ВПЧ.

Может ли массовая вакцинация привести к появлению нечувствительных генномодифицированных вирусов?

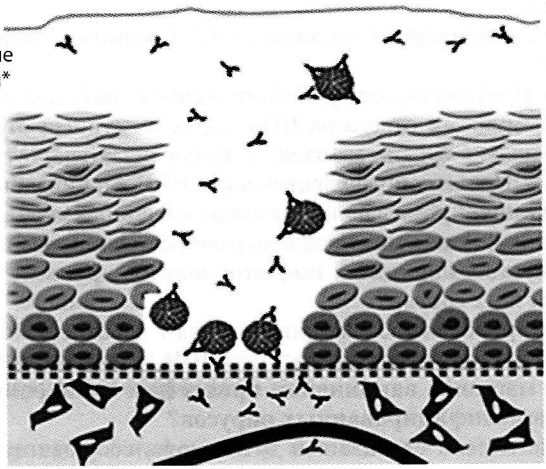
ВПЧ – генетически стабильный ДНК-вирус, сосуществующий с организмом-хозяином вот уже многие тысячелетия, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожна.

Каков механизм действия вакцин против ВПЧ?

- вакцинация индуцирует образование сывороточных антител;
- индуцированные прививкой антитела транссудируют в зону инфицирования;
- высокие концентрации сывороточных антител коррелируют с более высокими концентрациями антител в зоне инфекции;
- чем выше пик концентрации антител после прививки, тем длительнее персистируют высокие концентрации анти-ВПЧ-антител;

- антитела нейтрализуют вирионы ВПЧ и предотвращают их проникновение в клетку.

Как внутримышечная инъекция вакцины на основе вирусоподобных частиц может предотвратить инфекцию на слизистой оболочке шейки матки?



* Концентрация антител IgG к вирусоподобным частицам в цервикальной слизи в 10 раз ниже по сравнению с концентрацией антител в сыворотке крови после внутримышечной иммунизации.

Какую пользу принесет профилактическая вакцинация в молодом возрасте?

- в течение 2–3 лет: снижение малых клеточных поражений (~25%);
- в течение 5–7 лет: снижение уровня HSIL/CIN2–3 (~50%) и AIS (~50–60%);
- в течение 15–20 лет: снижение риска рака шейки матки (~76% SCC, ~96% AC);
- наибольший эффект – влияние на первый возрастной пик карцином у женщин в возрасте 40 лет.

Какова длительность поствакцинальной защиты?

Вакцина обеспечивает стойкий и стабильный анти-ВПЧ-иммунитет, продолжительность которого на сегодняшний день достигает 9,4 года.

Могут ли вакцины от ВПЧ вызывать развитие серьезных неврологических и иммунологических осложнений и бесплодие?

FDA и Центр по контролю за заболеваемостью в США продолжают контролировать безопасность и эффективность применения вакцин против ВПЧ; на настоящий момент позиции данных органов по безопасности остаются неизменными и вакцинация по-прежнему обладает высоким профилем безопасности.

В каком возрасте риск инфицирования ВПЧ максимальный?

- Риск инфицирования онкогенными типами ВПЧ наибольший у молодых женщин.
- До 70% сексуально активных женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни.
- Риск инфицирования/реинфицирования сохраняется в течение жизни.

Риск инфицирования онкогенными типами ВПЧ после периода наблюдения 14 мес. (в среднем), по данным Онтарио (Канада)

Приложение 1. Нормативные документы, регламентирующие вакцинацию против рака шейки матки в Московской области

Приказ №507 Министерства здравоохранения Московской области от 02.09.2008 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщин»

Приказ №550 Министерства здравоохранения Московской области от 14.05.2012 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщин»

Приказ №656 Министерства здравоохранения Московской области от 05.06.2013 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщин»

Приложение 2. Условия проведения вакцинации

Вакцинация проводится в вакцинальном кабинете в детской поликлинике или школе после предварительного осмотра педиатром для исключения противопоказаний к вакцинации.

Инъекция вакцины проводится строго внутримышечно (в дельтовидную мышцу).

Приложение 3. Отчет о побочных действиях вакцины против ВПЧ

Пациент	I вакцинация		II вакцинация		III вакцинация	
	Дата	Побочные действия	Дата	Побочные действия	Дата	Побочные действия

Приложение 4. Информированное согласие

Информированное согласие на вакцинацию бивалентной вакциной ЦЕРВАРИКС® против вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов

Я, (Ф.И.О.) _____

___

мать/отец – подчеркнуть

Ф.И.О. _____

ученицы_____класса, школы №_____, _____г.р.

ИНФОРМИРОВАН (А):

- о целесообразности вакцинации моего ребенка вакциной *ЦЕРВАРИКС®*;
- о том, что вакцина предназначена для предупреждения рака и предрака шейки матки и других заболеваний, связанных с инфекцией вируса папилломы человека 16-го, 18-го типов;
- о том, что в настоящее время не имеется более эффективных мер профилактики рака шейки матки;
- о том, что вакцина не предотвращает заболевания, вызванные типами вируса папилломы человека, не входящими в состав вакцины;
- о том, что, как и любая другая вакцина, *ЦЕРВАРИКС®* может защитить не всех вакцинированных;
- о порядке проведения вакцинации;
- о риске, частоте и возможных осложнениях вакцинации;
- о том, что лечебным действием вакцина не обладает, что она не предназначена для лечения существующих на момент вакцинации заболеваний, в том числе вызванных вирусом папилломы человека типов 16, 18;
- о необходимости соблюдения всех рекомендаций врачей.

Ознакомившись с представленной информацией, я _____

_____

(Ф.И.О.)

Даю/не даю (вписать от руки) _____

согласие на вакцинацию моей дочери вакциной *ЦЕРВАРИКС®*

Дата: «____»_____20___г. Подпись_____

Информированное согласие на вакцинацию квадривалентной вакциной ГАРДАСИЛ® против вируса папилломы человека 6, 11, 16 и 18-го типов

Я, (Ф.И.О.) _____

___

мать/отец – подчеркнуть

Ф.И.О. _____

ученицы_____класса, школы №_____, _____г.р.

ИНФОРМИРОВАН (А):

- о целесообразности вакцинации моего ребенка вакциной *ГАРДАСИЛ®*;
- о том, что вакцина предназначена для предупреждения рака и предрака шейки матки, генитальных кондилом и других заболеваний, связанных с инфекцией вируса папилломы человека 6, 11, 16, 18-го типов;
- о том, что в настоящее время не имеется более эффективных мер профилактики рака шейки матки;
- о том, что вакцина не предотвращает заболевания, вызванные типами вируса папилломы человека, не входящими в состав вакцины;
- о том, что, как и любая другая вакцина, *ГАРДАСИЛ®* может защитить не всех вакцинированных;
- о порядке проведения вакцинации;
- о риске, частоте и возможных осложнениях вакцинации;
- о том, что лечебным действием вакцина не обладает, что она не предназначена для лечения существующих на момент вакцинации заболеваний, в том числе вызванных вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16, 18;
- о необходимости соблюдения всех рекомендаций врачей.

Ознакомившись с представленной информацией, я _____

_____

(Ф.И.О.)

Даю/не даю (вписать от руки) _____

согласие на вакцинацию моей дочери вакциной *ГАРДАСИЛ®*

Дата: «____»_____20___г. Подпись_____

Литература

1. *Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н.* Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. 2001; 3: 3: 77–81.
2. *Белая Ю.М.* Медицинские аспекты вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции у девочек-подростков Московской области. Автореферат дисс. канд. мед. наук, 2011.
3. *Бычкова О.С.* Этапная комбинированная терапия папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков. Автореферат канд. диссертации. Москва, 2010; 18–19.
4. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Федеральные клинические рекомендации. Москва: Педиатръ, 2016; 40.
5. Данные статистического отчета МООД г. Балашиха Московской области, 2012.
6. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А.* Папилломавирусная инфекция. Москва: Медицинская книга, 2006; 76.
7. *Ермоленко Д.К., Ермоленко К.Д., Исаков В.А.* Частота встречаемости вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в ротовой полости у женщин, практикующих коммерческий орально-генитальный секс. 3-я Межрегиональная научно-практ. конф. «Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии». Санкт-Петербург, 2008; 20–21.
8. *Ершов В.А., Нарвская О.В.* Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. Санкт-Петербург: Человек, 2007; 79.
9. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г.* Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
10. *Зильбер Л.А.* Вирусогенетическая теория возникновения опухолей. Москва, 1968; 284.
11. Инструкция по применению препарата Церварикс. ЛРС-006423/08–140–111.
12. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И.* Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. Глава в кн: «Инфекции, передаваемые половым путем». Под ред. В.А.Аковбяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. Москва: Медиа Сфера, 2007; 448–513.
13. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е.И., Москвин И.И.* Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербург – Великий Новгород: Тактик – Студио, 2007; 64.
14. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность. Москва, 2016; 245.
15. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Москва. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015; 18.
16. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Москва. РИИС ФИАН, 2016; 236.
17. *Киселев В.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. Москва: Компания «Димитрейд График Групп», 2008; 180.
18. *Киселев В.И., Ашрафян Л.А.* Гинекология. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. 2004; 4: 6:174–180.
19. *Киселев В.И., Киселев О.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. Санкт-Петербург – Москва: Роза мира, 2003; 23.

20. *Козаченко В.П.* Рак шейки матки // Современная онкология. 2001; 2: 2: 2–4.
21. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. Москва: Изд-во «Триада – Х», 2003; 439.
22. *Костинов М.П., Зверев В.В.* Экономическая эффективность вакцинации против вируса папилломы человека в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012; 2: 44.
23. *Кумыкова З.Х., Уварова Е.В.* Распространенность и естественное течение ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье подростков. – 2009; 5: 37.
24. *Малиновская В.В., Доскин В.А., Зайцева О.В.* Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. – Москва, 2009; 4–5.
25. *Минкина Г.Н.* Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007; 6: 47–51.
26. Папилломавирусная инфекция и беременность. Информационно-методическое письмо. МОНИИАГ, 2010; 14 с.
27. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Под ред. акад. Г.Т.Сухих, проф. В.Н.Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: МЕДпресс-информ, 2012; 192.
28. *Роговская С.И.* Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // Гинекология. 2007; 9: 1: 15–20.
29. *Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Москва: Гэотар-Медиа, 2005; 192.
30. *Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И.* Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Диалект, 2008; 83.
31. *Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н.* Применение Виферона в третьем триместре беременности с целью профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Практическая медицина. 2002; 9.
32. *Уварова Е.В., Кумыкова З.Х.* ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость // Эффектив. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 42–46.
33. *Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2005.
34. *Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А.* Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. 2009; 5: 8.
35. *Ali H., Donovan B., Wand H., Read T.R. et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data // BMJ. 2013; 346: 2032.
36. *Anttila A., Ronco G., Clifford G.* Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries // British Journal of Cancer (2004) 91, 935–941.
37. *Bosch F.X.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective // Vaccine 2008; 26: 1–16.
38. *Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B.A.* longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J Infect Dis. 2005 Jan 15;191 (2):182–92.
39. *Burchell A.N., Winer R.L., Sanjosev S., Franco E.L.* Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // Vaccine. 2006; 24: 3:52–61.

40. *Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J.* Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis Cervical Cancer control, priorities and directions // Int O Cancer. 2004; 108: 329–333 (EUROGIN).
41. *Crowe E., Pandeya N., Brotherton J.M., Dobson A.J.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia // BMJ. 2014; 348: 1458.
42. *DeCherney A.H., Nathan L.* Premallgnant & mallgnant d isorders of the uterine cervix. In Current Obstetric and Gynecological Diagnosis and Treatment 2003; 9.
43. *Descamps D.* Safety of human papillomavirus (HPV) – 16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials // Hum Vaccin 2009; 5: 332–340.
44. *Einstein M.H., Baron M., Levin M.J.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Cardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy vomen agend 18–45 years // Hum Vaccin. 2009; 5: 705–719.
45. *Ferguson A.W., Svoboda-Nevman S.M., Frank T.S.* Analisis of human papillomavirus infection and molecular alterations in adenocarcinoma of cervix // Mod Pathol. 1998.
46. *Franko E.L., Villa L.L., Richardson H., Roman T.E.* Epidemiolody of Cervical Human Papillomavirus Infecsion. In Franco E.&Mosonego J., editors. New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention // Oxvord Blecwell Science 1997; 14–22.
47. *Garland S.M., Ault K.A., Gall S.A. et al.* Pregnancy and Infant Outcomes in the Clinical Trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine: A Combined Analysis of Five Randomized Controlled Trials // Obstetrics and Gynecology. 2009; 6: 114. pp. 1179–1188.
48. *Gertig D.M., Brotherton J.M., Budd A.C., Drennan K. et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study // BMC. Med. 2013; 11: 227.
49. *Giannini S.L., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M.* 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: 33–34: 5937–5949.
50. *Giuliano A.R., Palefsky J.M., Goldstone S., Moreira E.D. Jr.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males // N. Engl. J. Med. 2011; 364: 5: 401–411.
51. *Gravitt P.E., Jamshidi R.* Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection // Infect Dis Clin North Am. 2005; 19: 439–458.
52. *Hall S., Lorincz A., Shah F. et al.* Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by Hybrid Capture: correlation with cytologic and histologic diagnoses of squamous intraepithelial lesions of the cervix // Gynecol Oncol. 1996; 62:353–359.
53. *Hermonat P.L.* Trophoblasts are the preferential target for human papillomavirus infection in spontaneosly aborted products of conception // Hum. Pathol. 1999; 30: 1: 109–111.
54. *Kim J.J., Goldie S.J.* Health and economic implications of HPV in the United States // N. Engl. Med. 2008; 359: 821–822.
55. *Koutsky L.A., Kiviat N.B.* Genital human papillomavirus. In: Sexually transmitted diseases. 3rd ed. Eds. K.K.Holmes, P.A.Mardh, P.Sparling et al. New York, NY: McGraw-Hill, 1999; 347–359.
56. *Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia:

4-year and-of-study analysis of the randomized, double – blind PATRICIA trial. Published online November 2011.
57. *Leval A., Herweijer E., Ploner A. et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study // J. Natl. Cancer Inst. 2013; 105: 7: 469–474.
58. *Moscicki A.B.* Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // Obstet. Gynecol. Clin. Nam. 2008; 35: 633–643.
59. *Muñoz N. et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J Cancer 2004; 111: 278–285.
60. *Muñoz N.N.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // Engl J Med 2003; 348: 518–527.
61. *Naud P.S., Roteli-Martins C.M., De Carvalho N.S., Teixeira J.C.* Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination // Hum. Vaccin. Immunother. 2014; 10: 8: 2147–2162.
62. *Pagliusi S.R. et al.* Efficasy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction // Vaccine 2004; 25: 569–578.
63. *Parkin D.M., Bray F.* The burden of HPV-related cancers // Vaccine 2006; 24: 3: 11–25.
64. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J.* Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J Clin 55:74–108.
65. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Commitettee on Immunization Practices // MMWR. 2007; 56: 1–24.
66. *Rentala M.* Transmission of high – risk Human papilomavirus (HPV) between parents and infant // J Clin Microbiol. 2005; 43: 376–381.
67. *Syrajnen S., Puranen M.* Infections in children. The potential role of material transmission // Crit Rev Bial Med. 2000; 11: 259–274.
68. *Tristan A., Flander A.* Human papillomavirus (including vaccines) // Obstet. Gynecol. Reprod. Medicine. 2007; 17: 324–329.
69. *Waxman A.G.* Cervical cancer screening in the early post vaccine era // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2008; 35: 4: 537–548.