

## Вакцины против вируса папилломы человека

### Документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенными обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции по вакцинам и их комбинациям против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы касаются, в первую очередь использования вакцин в крупномасштабных программах иммунизации; в документах по позиции ВОЗ обобщается основная информация о соответствующих болезнях и вакцинах и в заключении излагается текущая позиция ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом экспертов внутри и вне ВОЗ, а начиная с апреля 2006 года они рассматриваются и одобряются членами Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (SAGE) по вакцинам и иммунизации. Эти документы предназначены, главным образом, для использования работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Однако они также могут представлять интерес для международных финансирующих учреждений, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Это первый документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против болезней, вызываемых вирусами папилломы человека (ВПЧ). В качестве дополнения к тексту данного документа и ссылкам на литературные источники, приведенным в конце документа, можно использовать всесторонний документ ВОЗ, в котором содержится дополнительная информация и ссылки, отражающие факты, имевшие место на конец сентября 2008 года<sup>1</sup>. В заключительной части данного документа представлены ссылки на 5 классификационных таблиц, содержащих научные факты и сопроводительные ссылки.

### Краткое изложение и выводы

#### Эпидемиология ВПЧ и болезни, вызываемые ВПЧ

Генитальные инфекции, вызываемые ВПЧ, передаются, в основном, половым путем, но в основном, а не исключительно лишь половым путем. ВПЧ легко передается и поражает большинство сексуально активных мужчин и женщин в течение их жизни. В большинстве случаев заболевания, вызванные ВПЧ, преходящие и имеют доброкачественное течение, хроническая инфекция гениталий, вызванная определенными генотипами вируса, может стать причиной развития аногенитальных предраковых поражений и рака.

ВПЧ вызывает такие заболевания, как рак шейки матки, влагалища, наружных половых органов, полового члена и ануса; рак головы и шеи; аногенитальные кондиломы, а также рецидивирующий респираторный папилломатоз. В 2005 году в мире было зарегистрировано около 500 000 случаев рака шейки матки, из которых 260 000 закончились смертельным исходом. Заболеваемость раком шейки матки колеблется от 1 до 50 случаев на 100 000 женщин; самые высокие показатели зарегистрированы в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, субэкваториальной Африки, Меланезии, центральной и юго-восточной Азии. Большинство случаев рака шейки матки выявляется среди женщин в возрасте старше 40 лет<sup>2</sup>.

Страны с хорошо организованными программами выявления и лечения предраковой патологии и ранней стадии рака шейки матки могут предотвратить до 80% случаев рака. Однако в странах с низким и средним уровнем доходов сложно проводить эффективные программы по скринингу и последующему наблюдению за женщинами с выявленными нарушениями, поэтому смертность от рака шейки матки значительно выше в развивающихся странах.

Рак влагалища, женских наружных половых органов, полового члена и ануса, а также предраковые поражения встречаются относительно редко, и большинство из них наблюдается среди лиц в возрасте старше 50 лет. По оценкам, ВПЧ является причиной, по крайней мере, 80% случаев рака ануса и 46–60% случаев рака влагалища, женских наружных половых органов и полового члена.

Генитальные кондиломы часто встречаются среди сексуально активных лиц и обычно впервые появляются среди подростков или в ранней молодости. Данных по оценкам глобальной заболеваемости аногенитальными кондиломами нет, но считается, что их распространенность высока во всем мире, особенно среди лиц, инфицированных ВИЧ.

## Вирусы

ВПЧ – это не имеющие оболочки вирусы, содержащие двухнитевую дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), относящиеся к семейству Papillomaviridae. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков.

Известно более 100 генотипов ВПЧ. Определенные генотипы ВПЧ ассоциируются с иммортализацией и трансформацией клеток, связанных с канцерогенезом. Из них минимум 13 могут вызвать рак шейки матки или имеют отношение к образованию аногенитального или ротоглоточного рака. Генотипы ВПЧ 16 и 18 являются причиной возникновения приблизительно 70% всех случаев инвазивного рака шейки матки во всем мире, при этом генотип 16 имеет самый высокий онкогенный потенциал. Распространенность генотипов ВПЧ варьирует в зависимости от географических регионов, но генотип ВПЧ 16 является доминантным онкогенным генотипом во всех территориях<sup>3</sup>. Некоторые генотипы редко вызывают рак, но они могут стать причиной развития доброкачественных или незначительных изменений в клетках шейки матки, которые цитологически или гистологически будут неотличимы от аналогичных проявлений, вызванных типами ВПЧ, обладающими более высоким онкогенным потенциалом. Генотипы ВПЧ 6 и 11 входят в группу низкого риска и вызывают около 90% аногенитальных кондилом и практически все случаи рецидивирующего респираторного папилломатоза.

## Иммунология, патология и диагностика

Инфицирование ВПЧ ограничено интраэпителиальным слоем слизистой оболочки и не индуцирует активный иммунный ответ. Приблизительно половина женщин, инфицированных ВПЧ, вырабатывают определяемые сывороточные антитела, но эти антитела не обязательно защищают от последующего инфицирования тем же типом ВПЧ. Наиболее характерными и типоспецифичными антителами являются антитела, направленные против белка L1 вируса. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8-12 месяцев, хотя иммунологический ответ зависит от индивидуальных особенностей организма и типа ВПЧ.

Хроническая папилломавирусная инфекция может привести к интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) средней (2) или тяжелой (3) степени или аденокарциноме *in situ* (AIS), а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения CIN2-3 может с высокой долей вероятности развиться в плоскоклеточный рак, а AIS может развиться в аденокарциному. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием рака шейки матки составляет 20 лет.

Изменения эпителия шейки матки, вызванные ВПЧ, могут быть выявлены цитологически методом микроскопии смещенных клеток, который также известен как тест Папаниколау (Pap). Хроническую инфекцию ВПЧ можно диагностировать путем проведения повторного тестирования на определение ДНК ВПЧ. Цитологическое исследование и определение ДНК ВПЧ или оба метода используются при проведении скрининга на рак шейки матки и последующего диагностического наблюдения во многих странах. В странах с ограниченными ресурсами, при недостатках инфраструктуры здравоохранения, проводится визуальный осмотр шейки матки с применением уксусной кислоты или раствора Люголя, что позволяет выявлять поражения шейки матки, которые могут быть сразу же пролечены с помощью криотерапии.

## Вакцины против ВПЧ

В настоящее время на международном рынке широко используются 2 вакцины против ВПЧ. Обе изготовлены из очищенных структурных белков L1, которые самостоятельно формируют типоспецифичные для ВПЧ пустые раковины или вирусоподобные частицы (VLPs). Ни одна из вакцин не содержит живых биологических продуктов или вирусных ДНК и, следовательно, не является инфекционной. Вакцины против ВПЧ предназначены только для профилактических целей, они не устраняют существующую инфекцию и не обладают лечебным эффектом при заболеваниях, вызванных ВПЧ<sup>4</sup>. Механизм, благодаря которому эти вакцины индуцируют защиту, определен не полностью, но считается, что он включает клеточный иммунитет, а также нейтрализующие антитела класса иммуноглобулина G<sup>5,6</sup>.

## Четырехвалентная вакцина

Четырехвалентная вакцина, впервые лицензированная в 2006 году, содержит VLP типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Вакцина производится с использованием дрожжевого субстрата и включает в качестве адьюванта аморфный гидрофосфат алюминия. Каждая 0,5 мл дозы этой вакцины содержат 20 мг белка L1 ВПЧ-6, 40 мг белка L1 ВПЧ-11, 40 мг белка L1 ВПЧ-16 и 20 мг белка L1 ВПЧ-18, адсорбированных на 225 мг адьюванта. Вакцина не содержит антибиотики, тиомерсал или другие консерванты. Эта вакцина лицензирована для применения среди девочек-подростков младшего возраста (в некоторых странах вакцина применяется в возрасте 9 лет) для

профилактики предраковых поражений шейки матки, а также аногенитальных кондилом у женщин. Кроме того, четырехвалентная вакцина предназначена для профилактики предраковых поражений и рака наружных половых органов и влагалища и аногенитальных кондилом у женщин. В некоторых странах вакцина лицензирована также для профилактики аногенитальных кондилом у мужчин.

### **Двухвалентная вакцина**

Двухвалентная вакцина, которая была лицензирована в 2007 году, содержит типы ВПЧ 16 и 18. Она производится с использованием новой системы экспрессии бакуловируса в клетки *Trichoplusia ni*. Каждые 0,5 мл дозы двухвалентной вакцины содержат 20 мг белка L1 ВПЧ-16 и 20 мг белка L1 ВПЧ-18, адсорбированных на адьювантной системе ASO<sub>4</sub>, содержащей 500 мг гидроксида алюминия и 50 мг 3-О-дезацил-4 монофосфолипид А. Вакцина не содержит тиомерсал, антибиотики и другие консерванты. Эта вакцина используется среди лиц женского пола в возрасте 10 лет для профилактики предраковых поражений и рака шейки матки. Применение вакцины среди лиц мужского пола не рассматривалось.

### **Хранение, введение и схема вакцинации**

Обе вакцины, двухвалентная и четырехвалентная, представляют собой стерильную суспензию, расфасованную в однодозовые флаконы или однодозовые заполненные шприцы. Температура хранения вакцин +2–8°C. Вакцины нельзя подвергать замораживанию. Двухвалентная вакцина также выпускается в двухдозовых флаконах. Вакцины вводятся внутримышечно, разовая доза составляет 0,5 мл.

Расфасовка вакцин в однодозовые флаконы и соответствующая упаковка связаны с тем, что емкость разовой дозы вакцины больше, чем емкость многодозовых вакцин, обычно используемых при иммунизации детей.

Обе вакцины предназначены для введения женщинам до начала половой жизни, то есть до того, когда они могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Большинство стран лицензировало эти вакцины для применения среди девочек в возрасте 10-14 лет. Некоторые национальные программы вакцинации рекомендуют плановую или дополнительную наверстывающую вакцинацию среди подростков женского пола старшего возраста и молодых женщин.

Четырехвалентная вакцина вводится 3 раза, вторая и третья дозы вводятся через 2 месяца и через 6 месяцев после первой. Если необходим более гибкий календарь прививок, то производитель вакцины рекомендует соблюдать минимальный интервал между введением первой и второй дозы в 4 недели, а между второй и третьей дозой – 12 недель<sup>7</sup>.

Двухвалентная вакцина тоже вводится 3 раза, вторая и третья дозы вводятся через 1 месяц и через 6 месяцев после первой дозы. Если необходим более гибкий календарь прививок, то производитель вакцины рекомендует вводить вторую дозу через 1-2,5 месяца после введения первой дозы<sup>8</sup>.

Альтернативные календари прививок изучаются как для двухвалентной, так и для четырехвалентной вакцин. Нет необходимости возобновлять вакцинацию тремя дозами в случае, если вакцинация была прервана, но остающиеся дозы вакцин должны вводиться с максимальным соблюдением рекомендованных интервалов. В настоящее время производители вакцин не рекомендуют введение бустерных доз после окончания первичного курса вакцинации.

### **Изучение иммуногенности**

При использовании обеих вакцин практически все девочки-подростки и молодые женщины, не подвергавшиеся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцинах, вырабатывали антитела на эти антигены после введения 3 доз вакцины<sup>9, 10</sup>. Данные, полученные через 5-6,4 лет после вакцинации, показали, что пик уровня титра антител наблюдается после третьей дозы, а затем постепенно снижается и в течение 24 месяцев достигает уровня, появляющегося после введения первой дозы. Средние геометрические титры (GMTs) сывороточных антител среди подростков в возрасте от 10 до 15 лет были выше, чем титры в сыворотке женщин более старшего возраста (16-23 года для четырехвалентной вакцины и 15-25 лет для двухвалентной вакцины).

Имеющаяся в настоящее время информация об иммунном ответе на вакцинацию против ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных лиц ограничивается исследованием, проведенным среди 120 детей в возрасте от 7 до 11 лет в Соединенных Штатах Америки, некоторые из которых применяли антиретровирусные препараты. Из этих детей более 99.5% выработали антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 при вакцинации четырехвалентной вакциной (Weinberg A. с соавт., неопубликованные данные, 2008). GMTs для всех 4 типов ВПЧ были ниже среди ВИЧ-инфицированных детей, чем среди не инфицированных ВИЧ детей контрольных групп того же

возраста, но различия были статистически достоверными только для типов ВПЧ 6 и 18. Данных относительно иммуногенности двухвалентной вакцины среди ВИЧ-инфицированных молодых людей нет.

Одновременное введение четырехвалентной вакцины с рекомбинантной вакциной против гепатита В (женщинам в возрасте 16-23 лет) или с комбинированной вакциной АКДС-ИПВ (лицам женского и мужского пола в возрасте 11-17 лет), а также одновременное введение двухвалентной вакцины с комбинированной вакциной АКДС-ИПВ (лицам женского пола в возрасте 10-18 лет) не вызывало значительного ослабления иммунного ответа ни на один из используемых антигенов. Изучение одновременного введения обеих вакцин против ВПЧ с другими вакцинами продолжается.

#### **Клиническая эффективность и продолжительность защиты**

Поскольку иммунологические взаимосвязи защитного механизма вакцины не известны, и развитие рака шейки матки может произойти через десятилетия после папилломавирусной инфекции, контрольные органы приняли решение использовать CIN 2 или 3 (CIN2-3) и AIS для оценки результатов клинических испытаний эффективности вакцины, вместо инвазивного рака шейки матки. Использование рака шейки матки как индикатора при таких испытаниях также недопустимо по этическим причинам. Предраковые поражения обычно развиваются в течение менее 5 лет после инфицирования ВПЧ.

Фазы II и III мультиполярных рандомизированных двойных слепых испытаний, изучавшие клинические результаты по CIN2, CIN3 и/или AIS, проводились среди женщин в возрасте 15-26 лет в отношении четырехвалентной вакцины<sup>12</sup> и среди женщин в возрасте 15-25 для двухвалентной вакцины<sup>13</sup>. В фазах II и III испытаний четырехвалентной вакцины также в качестве оценки использовались диагнозы аногенитальных кондилом и интраэпителиальной неоплазии влагалища и наружных половых органов у женщин в возрасте 15-26 лет<sup>14</sup>. Сбор проб из шейки матки у девочек и подростков младшего возраста обычно считается неэтичным и не практичным. Результаты исследований по сравнению иммуногенности вакцин среди женщин в возрасте 9-14 лет и женщин в возрасте 15-26 лет были использованы поэтому для оценки клинической эффективности вакцины в более младшей группе (см. изучение иммуногенности выше).

Данных об эффективности вакцин против ВПЧ по CIN2-3 в отношении ВИЧ-инфицированных лиц пока нет.

Обе вакцины оказываются частично эффективными в отношении инфекций, вызываемых типами ВПЧ 31 и 45, которые генетически связаны с типами 16 и 18<sup>15, 16</sup>. Эффективность защиты двух вакцин наблюдалась в течение всего периода наблюдения, в настоящее время составляющего 6,4 лет (двухвалентная вакцина)<sup>16</sup> и 5 лет (четырёхвалентная вакцина)<sup>14</sup>.

Разница в испытаниях эффективности четырехвалентной и двухвалентной вакцин в отношении выбора реципиентов для плацебо или контрольных групп, иммунологических анализов и оценки популяций не дает возможности провести прямое сравнение результатов исследования двух вакцин.

#### **Четырёхвалентная вакцина**

Для оценки эффективности четырехвалентной вакцины по CIN2 или CIN3 и AIS, вызываемых типами ВПЧ 16 и 18, было проведено исследование с привлечением 5455 женщин в возрасте 16-24 лет. Среди женщин, не подвергавшихся ранее воздействию ВПЧ 16 и 18 в течение 1 месяца после введения третьей дозы вакцины, защита по комбинации этих показателей была 100% (95% интервал достоверности [CI], 94-100%) в течение последующего наблюдения на протяжении 3 лет<sup>17</sup>. Фаза III другого исследования среди женщин в возрасте 15-26 лет через 3 года после введения первой дозы показала эффективность по CIN2 или CIN3 и AIS, вызванных воздействием ВПЧ 16 или 18, равную 98% (95% CI, 86-100%)<sup>18</sup>. Результаты фазы III исследования, в которых были проанализированы данные относительно 17 622 женщин в возрасте 15-26 лет, которые не подвергались воздействию 1-3 типов вируса, содержащихся в вакцине, показали, что после введения 3 доз вакцины и наблюдения в среднем в течение трех лет четырехвалентная вакцина дала 100% эффективность (95% CI, 79-100%) по комбинированным результатам CIN2 или CIN3 и AIS, вызванных типом или типами ВПЧ, которые не были определены у этих женщин в начале исследования<sup>12</sup>. При исследовании в фазе II, которая была увеличена до 5 лет, эффективность вакцины по CIN1-3, вызванным типами ВПЧ 6, 11, 16 или 18, и аногенитальным кондиломам среди 241 женщины, не подвергавшихся воздействию этих 4 типов до их участия в исследовании, была 100% (95% CI, 12-100%)<sup>14</sup>. Комбинированный анализ вышеупомянутой фазы II исследования четырехвалентной вакцины, результаты фазы II первого исследования моновалентной вакцины ВПЧ-16 и фазы III второго исследования четырехвалентной вакцины показали 99% эффективность (95% CI, 93-100%) по комбинации показателей CIN2 или CIN3 или AIS через 3 года наблюдений среди женщин,

которые до участия в исследовании не подвергались воздействию указанных типов и которые получили все 3 дозы вакцины<sup>4</sup>.

Данные о вакцинации мужчин, не подвергавшихся ранее воздействию типов вируса, содержащихся в вакцине, показали 86% эффективность четырехвалентной вакцины (95% CI, 75–92%) в профилактике хронической инфекции и 90% эффективность (95% CI, 69–98%) в отношении внешних поражений, вызываемых типами вируса, содержащимися в вакцине. Эти результаты основаны на рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, проведенном при участии 4065 мужчин в возрасте 16–26 лет в течение 3-летнего периода последующего наблюдения<sup>19,20</sup>.

### **Двухвалентная вакцина**

Эффективность двухвалентной вакцины в профилактике типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, по CIN2–3 была оценена в фазе III исследования, которое включало 18 644 женщин в возрасте 15–25 лет. По окончании периода последующего наблюдения, продолжавшегося в течение 14,8 месяцев, эффективность вакцины в отношении CIN2–3, образовавшихся в результате воздействия типов ВПЧ 16 или 18, была 90% (95% CI, 53–99%)<sup>13</sup>. Этот промежуточный анализ был сделан на модифицированной основе – намерении лечиться, при этом были обследованы женщины, получившие хотя бы одну дозу вакцины и не подвергавшиеся до вакцинации воздействию типов ВПЧ 16 или 18.

В рамках расширенной фазы II наблюдалось 776 женщин в возрасте 15–25 лет в течение 6,4 лет после получения первой дозы вакцины. Двухвалентная вакцина обеспечила 100% эффективность (95% CI, 51–100%) против ВПЧ 16 и 18 в предотвращении CIN2–3 среди женщин, получивших, по крайней мере, одну дозу вакцины и не подвергавшихся до вакцинации воздействию этих типов ВПЧ<sup>16</sup>. Высокая эффективность вакцины в отношении CIN2–3, вызываемых ВПЧ 16 и 18, была также отмечена среди женщин в возрасте 15–25 лет, которые не подвергались воздействию 14 онкогенных типов (включая ВПЧ 16 и 18) до начала исследования. В этом анализе (в котором типоспецифические этиологические поражения CIN2–3, включающие многие типы ВПЧ, были классифицированы в соответствии с типом хронической инфекции до диагноза, только те выявленные поражения, которые возникли в результате хронического воздействия ВПЧ 16 и 18, учитывались как случаи заболевания) 100% эффективность в отношении CIN2–3 (95% CI, 67–100%) была выявлена через 15 месяцев после введения первой дозы в фазе III испытания; 100% эффективность (95% CI, 33–100%) была также установлена среди меньшей подгруппы, наблюдение за которой продолжалось в течение 5,5 лет после введения первой дозы вакцины в фазе II испытания<sup>21</sup>.

### **Реактогенность и безопасность**

При проведении клинических испытаний легкие и преходящие местные реакции в месте инъекции (покраснение, боль или припухлость) были на 10–20% чаще у тех, кто получил существующие вакцины против ВПЧ по сравнению с соответствующими контрольными группами, но системных побочных проявлений, связанных с иммунизацией против папилломавирусной инфекции, зарегистрировано не было. Имеющиеся ограниченные данные не дают оснований для предположения, что серьезные побочные проявления после иммунизации четырехвалентной вакциной могут возникнуть среди ВИЧ-положительных детей или среди беременных женщин в случае случайного введения или какой-либо из вакцин против папилломавирусной инфекции. Вакцинация против этой инфекции в возрасте, предшествующем началу половой жизни, снижает вероятность случайной вакцинации беременных и женщин в период лактации.

В июне 2007 года Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) пришел к выводу, что обе вакцины безопасны<sup>22</sup>. В декабре 2008 года ГККБВ рассмотрел данные раннего пост-маркетингового эпиднадзора за четырехвалентной вакциной. В настоящее время нет данных для изменения рекомендаций ГККБВ<sup>23</sup>.

### **Противопоказания и меры предосторожности**

Вакцину против ВПЧ нельзя вводить лицам, у которых была зарегистрирована сильная аллергическая реакция на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Некоторые страны рекомендуют откладывать введение вакцины против папилломавирусной инфекции в случае тяжелого острого заболевания до полного выздоровления. Нет доказательств, подтверждающих риск развития обморока после введения вакцины, но наблюдения, проведенные в пост-лицензионный период, поддерживают точку зрения, что среди вакцинированных подростков возрастает число обмороков. Рекомендуется наблюдение за вакцинированными в течение 15 минут после введения вакцины.

Не рекомендуется использование вакцины среди беременных. Четырехвалентную вакцину можно вводить женщинам в период лактации, так как, по имеющимся данным, это безопасно. Данных по безопасности введения двухвалентной вакцины женщинам в период лактации нет.

### **Модель оценки результатов и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ**

Результаты осуществления программ вакцинации против папилломавирусной инфекции в предотвращении предраковых поражений и рака шейки матки, а также цитологических изменений, требующих последующего наблюдения и оказания медицинской помощи, были оценены в отношении обеих вакцин, используя обычные модели, с рассмотрением прототипов вакцин с VLP ВПЧ 16 и 18. Модели четырехвалентной вакцины позволили также оценить влияние на результаты, вызываемые ВПЧ 6 и 11, включая аногенитальные кондиломы и незначительные поражения шейки матки.

Модели предполагают, что программы вакцинации девочек-подростков (по грубому определению, девочек в возрасте 10-13 лет) существенно снизят заболеваемость раком шейки матки, связанным с вакцинными типами ВПЧ, при обеспечении высокого уровня охвата прививками (>70%) и что защита, полученная в результате вакцинации, продолжается 10 и более лет. Может ожидать также значительное снижение заболеваемости менее распространенными видами рака влагалища, наружных половых органов, ануса, головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ 16 и 18. В зависимости от ожиданий, связанных с вакцинацией, и программ по скринингу вакцинация может снизить риск развития рака шейки матки на 35-80%.

Модели позволяют сделать оценку, что снижение заболеваемости раком шейки матки и смертности от него будет наибольшим в странах с низким и средним уровнем доходов, где нет программ по скринингу на рак шейки матки или эти программы ограничены. Если вакцина хорошо воспринимается населением, которое будет, вероятно, подвергаться скринингу позднее в своей жизни, то снижение заболеваемости раком шейки матки в результате вакцинации может быть меньше, чем ожидалось, так как заболевания, предотвращенные с помощью вакцинации, были бы выявлены и пролечены<sup>24</sup>. Модели также позволяют предположить, что вакцинация четырехвалентной вакциной значительно снизит заболеваемость аногенитальными кондиломами, менее злокачественными поражениями шейки матки, возникающими в результате воздействия ВПЧ 6 и 11, возможно, это касается и рецидивирующего респираторного папилломатоза, если охват прививками будет высоким и защита, получаемая в результате вакцинации, продлится 10 и более лет.

Поскольку вакцины против ВПЧ являются профилактическими, наибольший эффект от вакцинации ожидается при обеспечении высокого уровня охвата прививками среди девочек-подростков младшего возраста до начала ими половой жизни, чем от вакцинации женщин более старшего возраста, так как в этом случае меньшая часть женщин более старшего возраста до вакцинации не подвергалась бы воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине. Большинство моделей предполагает, что вакцинация мужчин против папилломавирусной инфекции любой из вакцин окажет ограниченное влияние на заболеваемость раком шейки матки<sup>24, 25, 26, 27</sup>.

Модели относительно экономической эффективности основываются на неопределенных предположениях и параметрах, которые могут оказать значительное влияние на результаты, и поэтому должны интерпретироваться с осторожностью. В общем, модели показывают, что программы, обеспечивающие высокий уровень охвата прививками среди девочек-подростков младшего возраста, могут значительно снизить затраты, связанные со скринингом на рак шейки матки, последующим наблюдением и тестированием по поводу патологических поражений, а также с диагностикой и лечением предраковых поражений и рака шейки матки. Недавно был проведен системный анализ статей, опубликованных до августа 2007 года, касающихся анализа экономической эффективности обширного круга программ вакцинации против ВПЧ в сравнении со скринингом мазков. На основании рекомендаций ВОЗ относительно сравнения уровней возрастающей экономической эффективности с валовым внутренним продуктом (ВВП) было сделано заключение, что применение вакцины против ВПЧ на национальном уровне будет экономически эффективным в странах с высоким уровнем ВВП<sup>28</sup>. Некоторые модели показывают, что вакцинация против ВПЧ в странах с низким и средним уровнем доходов, где нет качественных программ по скринингу, может быть экономически эффективной, если расходы на вакцинацию одной девочки (включая стоимость 3 доз вакцины и административные расходы программы) будут менее 10-25 долларов США, что значительно ниже аналогичных расходов в странах с высоким уровнем доходов в настоящее время<sup>29</sup>. Ожидается, что в странах с высоким уровнем доходов вакцинация четырехвалентной вакциной также снизит расходы, связанные с диагностикой и лечением генитальных кондилом.

### **Позиция ВОЗ в отношении вакцин против ВПЧ**

ВОЗ осознает серьезность проблемы рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и рекомендует включить плановую вакцинацию против

ВПЧ в национальные программы иммунизации, при условии, что профилактика рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ является приоритетом для общественного здравоохранения; внедрение вакцины выполнимо с точки зрения программы иммунизации; устойчивое финансирование может быть обеспечено и будет принята во внимание экономическая эффективность стратегий вакцинации в стране или регионе.

Вакцины против ВПЧ наиболее эффективны среди женщин, не подвергнувшихся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, поэтому основную целевую группу для вакцинации следует отбирать на основании данных о возрасте начала половой жизни и возможностях обеспечения охвата прививками девочек-подростков в школах, медицинских учреждениях и местных общественных организациях. Основной целевой группой, вероятно, будут девочки в возрасте от 9-10 до 13 лет<sup>30,31</sup>.

Программы, предназначенные для профилактики рака шейки матки, должны, в первую очередь, сделать приоритетом высокий охват прививками основной целевой группы девочек-подростков младшего возраста. Вакцинация вторичной целевой группы, представленной девочками-подростками старшего возраста и молодыми женщинами, рекомендуется, только если она возможна, выполнима, экономически эффективна, не отвлекает ресурсы, предназначенные для вакцинации первичной целевой группы или для эффективных программ по скринингу на рак шейки матки, и если значительная часть вторичной целевой группы не подвергалась вероятному воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине. Вакцинация против папилломавирусной инфекции мужчин не рекомендуется, так как реализация стратегий, позволяющих обеспечить высокий уровень охвата прививками (более 70%) в первичной целевой группе девочек-подростков младшего возраста, будет более экономически эффективной в снижении заболеваемости раком шейки матки, чем вакцинация мужчин<sup>32</sup>.

Поскольку данные о безопасности вакцинации против ВПЧ при беременности ограничены, следует избегать вакцинации беременных женщин. Однако при случайной вакцинации беременных женщин побочных проявлений после введения вакцины зарегистрировано не было. Нет данных, позволяющих усомниться в безопасности введения четырехвалентной вакцины женщинам в период лактации. Подобной информации по двухвалентной вакцине нет. Выбор целевого возраста для вакцинации против папилломавирусной инфекции, который обычно предшествует началу половой жизни, снижает вероятность случайной вакцинации беременных или женщин в период лактации.

Имеется весьма ограниченная информация относительно безопасности и иммуногенности вакцин против ВПЧ среди лиц с нарушениями иммунной системы, вызванными заболеваниями и приемом медикаментов. Хотя иммуногенность и эффективность вакцин против ВПЧ могут быть снижены у ВИЧ-инфицированных женщин, потенциальная польза от вакцинации этой группы является особенно значительной из-за повышенного риска заражения вирусом папилломы человека, включая заболевание раком шейки матки. Среди целевой группы для вакцинации против ВПЧ может быть небольшое число ВИЧ-инфицированных лиц даже в регионах, где распространенность ВИЧ относительно невысока. Озабоченность относительно безопасности вакцинации или сниженной эффективности среди женщин, которые могут быть ВИЧ-инфицированными, не должна быть причиной отсрочки начала широкомасштабной вакцинации против папилломавирусной инфекции. Тестирование на ВИЧ не должно быть условием для проведения плановой вакцинации против ВПЧ<sup>33</sup>.

Обе вакцины должны вводиться в соответствии со спецификациями производителей, календарями прививок и инструкциями на случай прерванной схемы прививок. Исследования по клинической эффективности обеих вакцин демонстрируют, что защита продолжается, по крайней мере, в течение 5 лет. Необходимости в введении бустерных доз нет<sup>34</sup>.

В местах, где на рынке имеются обе вакцины, выбор одной из них должен осуществляться на основании оценки ряда факторов, включая уровень распространенности заболеваний, вызываемых ВПЧ (рак шейки матки, другие виды аногенитального рака, или аногенитальные кондиломы); население, для которого данная вакцина предназначена (девочки в возрасте от 9-10 до 13 лет или женщины более старшего возраста, и/или мужчины); стратегии проведения прививок; данные по эффективности вакцины в отношении болезней, вызываемых ВПЧ; безопасность вакцинации для специфических суб-популяций, подлежащих вакцинации. Данные, доступные для лиц, принимающих решение, для каждой вакцины разные. Лица, принимающие решение, должны учитывать специфические характеристики препаратов, такие как цена, условия поставки и требования в отношении холодовой цепи.

Данных по безопасности, иммуногенности или эффективности двух имеющихся на рынке вакцин в случае их взаимозаменяемости нет. Эти вакцины имеют разные характеристики, компоненты и показания, и в местах,

где на внутреннем рынке присутствуют обе вакцины, следует принять все меры для вакцинации с использованием 3 доз одной и той же вакцины. Однако, если не известно, какой вакциной была сделана предыдущая прививка, или той вакцины более нет в наличии, то завершить схему вакцинации можно любой из имеющихся вакцин.

Обе вакцины не живые и не инфекционные и могут вводиться одновременно с другими не живыми и живыми вакцинами, но разными шприцами и в разные места.

Возможно использование разных стратегий проведения прививок. Страны должны использовать те подходы, которые больше соответствуют их инфраструктуре и возможностям холодовой цепи, приемлемы, экономически эффективны и могут обеспечить высокий уровень охвата прививками. В некоторых странах проведение вакцинации в школах представляется перспективным. В странах, планирующих поэтапное внедрение вакцины, приоритетными должны стать стратегии, включающие группы населения, которые имеют ограниченный доступ к программам по скринингу на рак шейки матки на более поздних этапах жизни.

Вакцины против ВПЧ должны внедряться в рамках скорректированной стратегии по профилактике рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ. Эта стратегия должна включать в себя программы по санитарному просвещению, которые позволят снизить риск заражения ВПЧ за счет изменения поведения, а также информацию о диагностике и лечении предраковых поражений и рака. Внедрение вакцины против ВПЧ не должно умалять значение или отвлекать финансирование эффективных программ по скринингу на рак шейки матки. Вакцинация против ВПЧ является основным подходом по профилактике, и он не подразумевает отмены программ скрининга на более поздних этапах жизни, так как другие типы ВПЧ, кроме 16 и 18, являются причиной развития 30% всех случаев рака шейки матки. Следует рассмотреть возможности взаимодействия внедрения вакцины против папилломавирусной инфекции с другими программами, предназначенными для молодых людей (например, через службы по охране здоровья подростков). Однако вакцинацию не следует откладывать из-за того, что хотя бы одно из этих вмешательств не может быть осуществлено в стране во время, когда вакцинация могла бы быть внедрена.

После внедрения программ вакцинации против папилломавирусной инфекции следует оценить уровень охвата прививками по целевым группам, возрасту и территориям и хранить эти данные в течение продолжительного периода. Как при внедрении любой новой вакцины, необходимо обеспечить условия для мониторинга безопасности иммунизации. Странам следует рассмотреть возможность организации дозорного эпиднадзора для оценки влияния вакцинации на распространенность типов ВПЧ, заболеваемость предраковыми поражениями шейки матки, заболеваемость и смертность от инвазивного рака шейки матки, а также заболеваемость аногенитальными кондиломами. Оценка влияния вакцинации на предраковые поражения и рак шейки матки потребует мониторинга в течение десятилетий.

Информационные публичные сообщения и уведомления, получение согласия или разрешения от пациентов или их родителей должны осуществляться в соответствии с особенностями местной культуры, потребностями в информации разных групп населения, включая тех, кто входит в целевую группу для вакцинации, их родителей или опекунов, преподавателей, общественных лидеров и медицинских работников. В сообщениях необходимо подчеркивать, что вакцины против ВПЧ не лечат рак; что они предотвращают некоторые, но не все, виды рака, вызываемые вирусом папилломы человека; что они наиболее эффективны при применении их до начала половой жизни; что для обеспечения защиты требуется введение трех доз вакцины; что эти вакцины не рекомендуются для применения среди беременных женщин; и что они не предотвращают ВИЧ-инфицирование, другие болезни, передаваемые половым путем, или беременность.

Сообщения по поводу четырехвалентной вакцины могут включать информацию о пользе профилактики генитальным кондилом. Вакцинируемым следует рекомендовать прохождение скрининга на рак шейки матки на поздних этапах их жизни. Поскольку знания населения о раке шейки матки и его связи с ВПЧ во многих странах ограниченные, рекомендуется организация кампаний по санитарному просвещению населения о раке шейки матки и ВПЧ, как стратегии по повышению приемлемости вакцины населением. N.

---

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine. Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); accessed 25 September 2008).

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1-S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 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, 369:1861-1868.

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.



- 
- 7 Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); accessed 25 September 2008).
- 8 GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAAE16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAAE16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); accessed 15 May 2008).
- 9 Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17–S25.
- 10 Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564–571.
- 
- 11 Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569–578.
- 12 FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438–1446.
- 13 Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 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, 369:2161–2170.
- 
- 14 Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459–1466.
- 15 Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109–115.
- 16 Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9–12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.
- 17 Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928–1943.
- 18 FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915–1927.
- 
- 19 Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
- 20 Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
- 
- 21 Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.
- 22 See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.
- 23 See No. 5, 2009, pp. 37–40.
- 
- 24 Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.
- 25 Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.
- 26 Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.
- 27 Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.
- 
- 28 Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258–6265.
- 29 Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86–96.
- 30 Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); accessed April 2009).
- 31 Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); accessed April 2009).
- 
- 32 Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); accessed April 2009).
- 33 Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); accessed April 2009).
- 
- 34 Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); accessed April 2009).