

© Н. М. Подзолкова, С. И. Роговская, 2011  
УДК 616-006.6-084

**Н. М. Подзолкова**  
докт. мед. наук

**С. И. Роговская**  
докт. мед. наук

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Вакцины против папилломавируса в профилактике рака: что следует знать врачу любой специальности

**В статье представлен обзор современных данных по вопросам папилломавирус-ассоциированного рака аногенитальной области, создания, механизма действия, клинических испытаний, внедрения вакцин против папилломавируса в практику разных стран, самых последних результатов по клинико-экономической эффективности вакцинации.**

*Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцина*

Рак шейки матки (РШМ) является сегодня второй по частоте онкологической причиной смерти женщин до 45 лет и имеет тенденцию чаще возникать у женщин репродуктивного возраста. Ежегодно умирает более 6 тыс. женщин [1]. Профилактика и ранняя диагностика являются самыми мощными из доступных инструментов по борьбе с раком. Цитологический скрининг позволил значительно сократить показатели смертности от РШМ в развитых странах [2].

Открытие прямой связи между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и цервикальным раком является настоящей революцией в понимании профилактики. Обнаружено, что около 15 типов ВПЧ способны вызывать онкологическую патологию, при этом 70 % РШМ обусловлено вирусами типа 16 и 18 [3]. Создание профилактических вакцин против ВПЧ явилось огромным достижением науки, так как в первый раз в истории человечества появилась вакцина против рака. Но готово ли медицинское сообщество к данной революции? Готовы ли врачи к выполнению своей важной роли в области профилактики?

Одна из отличительных характеристик ВПЧ-вакцинации — это ее междисциплинарный характер, потому что революция затрагивает медицинских специалистов разных областей. Данная ситуация требует вложения больших сил и самоотдачи, чтобы недавно полученные знания и достижения нашли свое применение и расширили границы системы здравоохранения [4].

В области онкологии началась новая эпоха, в которой важную роль играют гинекологи, дерматовенерологи, педиатры, терапевты, врачи лабораторной диагностики и другие, что обусловило необходимость проведения в последние годы совместных форумов, объединяющих разных специалистов. Так, в 2010 г. в июле в Монреале состоялась XXVI Международная конференция, посвященная ВПЧ, организованная Ассоциацией врачей Канады, в мае — конференция Европейской федерации по кольпоскопии, в марте — конгресс Евроджин, в октябре — конференция Европейского общества по гинекологической онкологии ESGO и ряд других. Создан ряд медицинских и общественных организаций, активно работающих по проблеме ВПЧ и рака.

Форумы вызывают живой интерес среди представителей разных специальностей, так как научная информация быстро меняется, и другие представители здравоохранения посте-

Светлана Ивановна Роговская  
e-mail: srogovskaya@mail.ru

пенно осознают необходимость более активной работы в этой области. Следует отметить весомую научную поддержку, многие выступления стали доказательством взрыва научной активности, которая возникла по мере того, как страны всего мира начали оценивать потенциальный эффект от вакцинации [5].

### Текущие научные направления в области ВПЧ-инфекции

В публикациях и докладах представлены результаты исследований о распространенности типов ВПЧ по тем регионам, данные по которым были ограничены. Эти исследования имеют большое значение, потому что они определяют базовые данные перед началом применения вакцины в разных регионах. Ряд работ подтвердил преобладающее присутствие 16 и 18 типов вируса в тканях опухолей, независимо от географических факторов и времени [6].

Постоянно обновляются результаты 3-й фазы исследований двух- и четырехвалентной вакцин, которые доказали эффективность профилактики инфекции и цервикальных поражений. Проводятся два основных типа исследований — по оценке клинической эффективности (плацебо-контролируемые рандомизированные двойные слепые многоцентровые испытания на девочках, мальчиках, женщинах, мужчинах) и иммуногенности вакцин (так называемые бриджинговые испытания) [7].

Создается большое количество математических моделей, анализирующих потенциальный эффект и соотношение стоимости и эффективности вакцинации, также отмечен растущий профессионализм в использовании данных тех-

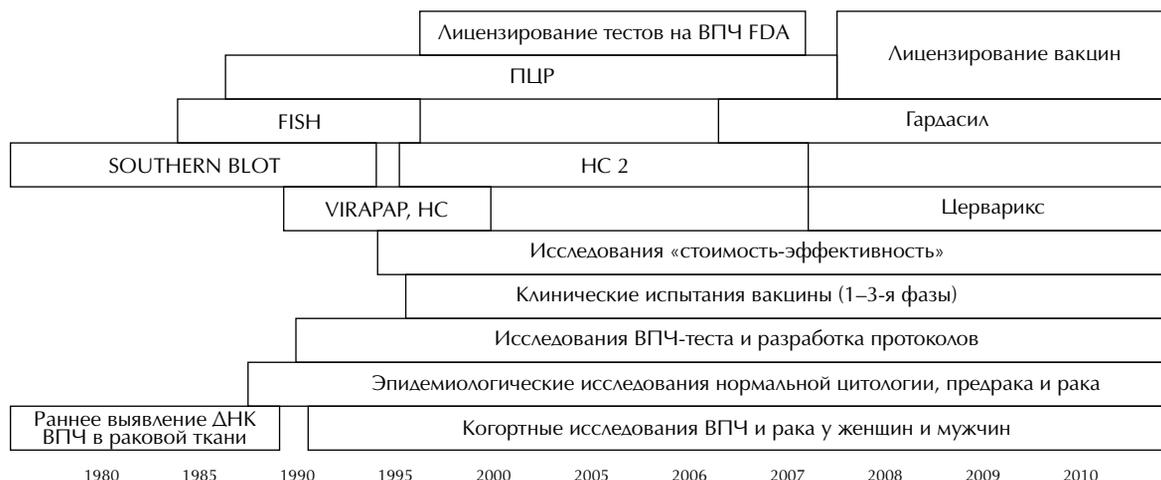
ник. Обсуждаются вопросы о препятствиях и содействии внедрения вакцины [1, 8, 9].

Представлено несколько интересных новых и текущих когортных исследований естественного течения инфекции ВПЧ у женщин и мужчин, охватывающих период от момента передачи инфекции до сероконверсии, клиренса по отношению к персистенции, а также развития и рецидива поражений. Некоторые из этих презентаций обратили внимание на роль ко-инфекции, то есть заражение несколькими типами ВПЧ или другими вирусами, среди которых особое место занимает вирус иммунодефицита человека. Получены новые данные по генетической чувствительности реципиента и возможной роли врожденного иммунитета [9].

Продолжаются лабораторные исследования на животных и тканевых образцах для понимания процесса инфицирования и репликации вируса, воздействия на клеточный цикл и патогенез. В будущем данная работа будет влиять на исследования по применению локальных бактерицидных или противовирусных средств [1, 10].

Ряд текущих исследований рассматривает роль ВПЧ в генезе других раковых заболеваний аногенитального тракта и полости рта обоих полов, а также раковых заболеваний кожи. Показаны также клинические преимущества ДНК ВПЧ-теста над обычными цитологическими (PAP-тестом) [10, 11].

Вакцины утверждены более чем в 100 странах, они активнее внедряются в развитых странах. Текущие исследования ориентированы на более эффективные вакцины, на расширение спектра их ВПЧ-антигенов, материально-технического обеспечения и экономичности (рисунки).



Хронология исследований вируса папилломы человека (ВПЧ) и профилактики цервикального рака

## Доступные для практики вакцины и мифы о них

В настоящее время имеется две вакцины Gardasil® и Cervarix®, противораковый эффект которых основан на VLP ВПЧ 16 и 18. Gardasil® содержит, кроме того, типы VLP ВПЧ 6 и 11 против большинства генитальных бородавок (кондилом). VLP — это вирусоподобные белковые частицы, похожие на пустую оболочку натурального вируса папилломы. Белковые частицы играют роль антигена, их присоединяют к специальному носителю-адьюванту и вводят внутримышечно. В результате, иммунная система распознает этот белок как чужеродный и вырабатывает специфические антитела, организм становится защищенным. В дальнейшем, при контакте организма с вирусом, эти антитела связываются уже с белковой оболочкой ВПЧ, обеспечивая его элиминацию из организма путем фагоцитоза [1, 9, 12, 13].

Одним из распространенных мифов среди пациентов является боязнь заразиться вирусом через вакцину. Поэтому любому врачу следует четко понимать, что вакцина не содержит генетический материал вируса, является синтетической, рекомбинантной (как многие другие современные вакцины), поэтому не обладает никакими патогенными свойствами и безопасна (таблица).

Первая профилактическая вакцина Gardasil® (квадριвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов производства компании MSD) была зарегистрирована в США (FDA) в 2006 г. Доказана ее активность против РШМ, рака вульвы, рака влагалища, дисплазий, генитальных кондилом, а также анальных неоплазий.

Вторая вакцина Cervarix® (бивалентная вакцина против ВПЧ 16 и 18 типов производства компании GlaxoSmithKline) была зарегистри-

рована в Англии в 2006 г. Доказана ее активность против РШМ и дисплазий.

Результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний обеих вакцин, в которых участвовали десятки тысяч молодых женщин (15–26 лет), показали у неинфицированных почти 100 % защиту от ВПЧ 16/18 позитивных цервикальных плоскоклеточных неоплазий, аденокарциномы *in situ*, а также от вульварно-перианальных поражений и кондилом при вакцинации Gardasil®. Доказана также высокая эффективность вакцинации и у женщин старшего возраста до 45 лет [1, 14].

Выявлена неполная защита от неоплазии у инфицированных вирусом папилломы женщин, что показывает наибольшую целесообразность введения вакцины до начала половой жизни, когда защитный эффект выше. Показано, что также имеет место перекрестная защита от поражений, вызванных другими, невакцинными типами вируса (например, 31, 45), что более проявляется у бивалентной вакцины. Последние опубликованные данные исследований Cervarix® показали высокую (87 %) защиту против цервикальных неоплазий, обусловленных невакцинными типами, что является весьма обнадеживающим в плане расширения спектра действия вакцин [15].

Среди многих врачей существует миф о возможном терапевтическом эффекте вакцин, то есть их пытаются рекомендовать пациентам, у кого уже поставлен диагноз «интраэпителиальная цервикальная неоплазия» (CIN), для лечения заболевания. Лечебное действие данных вакцин не доказано, они созданы и применяются сегодня только в защитных профилактических целях.

Отмечено, что после 3-й инъекции вакцин отмечается 99 % сероконверсия, при этом уров-

### Характеристика вакцин

Показатель	Вакцины	
	квадριвалентная	бивалентная
Производитель	Merck, Gardasil®	GlaxoSmithKline, Cervarix®
Генотипы ВПЧ	6, 11, 16, 18	16, 18
Адьювант	Aluminium	Aluminium и Monophosphoryl Lipid A
Режим введения — 3 дозы внутримышечно	0, 2, 6 мес	0, 1, 6 мес
Возраст по инструкции	9–26 лет	10–25 лет

ни антител против ВПЧ превышают естественный титр в 10–100 раз, что и дает эффективную защиту. Прямое сравнение титров антител, проведенное в отдельном клиническом испытании обеих вакцин, показало более высокий уровень иммуногенности Cervarix®, однако на клинической эффективности Gardasil® эта разница не отразилась [1, 15].

Обе вакцины имеют высокий профиль безопасности. Такие побочные эффекты, как боль и отек в месте инъекции, не являются редкостью, но серьезные неблагоприятные события (например, тромбоз, синдром Гийена–Барре или случаи смерти) регистрируются крайне редко (у вакцинированных женщин примерно 1/10 000), что не выше частоты по сравнению с общей популяцией невакцинированных. Периодически распространяются мифы о том, что после вакцинации женщины умирают или заболевают тяжелыми аутоиммунными заболеваниями. ВОЗ тщательно изучает все случаи осложнений после введения вакцин. Опровергнуть этот миф позволяет большое количество участников плацебо-контролируемых слепых клинических испытаний. Анализ тяжелых осложнений не выявил значимой разницы в группах, получавших плацебо или вакцину [8, 13, 15].

Безопасность вакцины в том, что Gardasil® — единственная из всех вакцин отнесена к категории В по беременности (по классификации FDA). Отрицательного действия на беременность, которая может возникнуть в период вакцинации, не получено. Желательно применять контрацепцию в данный период, но при наступлении беременности ее рекомендуется пролонгировать, а последующую инъекцию перенести на послеродовой период.

Таким образом, дизайн клинических испытаний и большое количество их участников позволяют доказательно исключить мифы о вреде вакцин.

## Программы вакцинации в других странах: трудности и достижения

Национальные органы по иммунизации различных стран принимали решения о вакцинации на основе несколько различающихся подходов, но основополагающим был принцип охвата детей, подростков и молодых женщин как можно раньше и как можно шире. Пример Западной и Восточной Европы наглядно демонстрирует неравенство систем здравоохранения

в отношении профилактики РШМ, где заболеваемость женщин из нижних социально-экономических групп Восточной Европы в 11 раз выше по сравнению с развитыми странами. С 2007 г. программы вакцинации против ВПЧ, поддерживаемые государством, реализуются, главным образом, в странах Западной Европы, которые уже имеют программы организованного скрининга шейки матки. Ряд стран (Дания, Германия, Греция, Италия, Люксембург, Нидерланды, Португалия, Испания, Великобритания) имеют программы вакцинации бесплатно. В подавляющем большинстве в эти программы включены девочки допубертатного возраста от 10 до 14 лет, поскольку вакцины являются наиболее эффективными для неинфицированных ВПЧ женщин [16, 17].

Некоторые страны имеют расширенные программы до 26-летнего возраста женщин («наверстывания», catch up). Женщины старше 26 лет без ограничения возраста также могут вакцинироваться за собственные средства.

Канада, которая уже давно занимается разработкой стандартов для скрининга, в настоящее время оценивает и принимает комбинированный метод применения вакцин против ВПЧ со скринингом. Все десять министерств здравоохранения разных провинций и три территориальных поддерживают бесплатные программы скрининга, которые они развивают, начиная от простых, ситуативно-обусловленных систем, до более сложных, организованных с периодическим наблюдением. В рамках программы вакцинации через школы иммунизация покрывает население с низкими показателями скрининга цервикального рака или недостаточным наблюдением (Marc Steben, Квебек, Канада). Федеральное правительство выделило 300 млн канадских долларов на закупку вакцин против ВПЧ в течение первых трех лет [18].

В США вакцинация одобрена в 2006 г. и рекомендована многими государственными учреждениями и медицинскими сообществами для целевой группы девочек-подростков, программы утверждены и финансируются государственными или страховыми компаниями.

Национальная программа иммунизации Австралии предусматривает всеобщую вакцинацию девочек 13–18 лет через школы и женщин 18–26 лет через врачей общей практики. Благодаря широкой кампании при подготовке к иммунизации, там участвует большое количество человек в расширенной вакцинации. Только

за два года широкой бесплатной иммунизации было вакцинировано около 90 % участников целевой группы [19].

Комбинированная вакцина из двух доз против гепатита *A* и *B* может быть совмещена с введением двух первых доз вакцины от ВПЧ, что должно улучшить ее принятие со стороны подростков, их родителей и сотрудников здравоохранения.

Анализ внедрения вакцинации во многих странах позволил выявить некоторые трудности внедрения вакцины. Необходимы образовательные программы для врачей и населения. Еще одна трудность при внедрении — адекватное уведомление родителей и опекунов девочек, которые также должны давать информированное согласие на вакцинацию.

### Экономическая эффективность вакцинации

Известно, что количество доступных медицинских вмешательств намного превышает возможности общества для их оплаты. В данных условиях анализ стоимость/эффективность является очень полезным, потому что дает аналитическую основу для оценки целесообразности того или иного вмешательства, сравнив его с использованием других альтернатив с учетом тех же ограниченных ресурсов. В настоящее время опубликовано много работ по моделированию ВПЧ-вакцинации и еще большее количество работ находится на этапе подготовки.

Результаты, полученные в опубликованных исследованиях, настоятельно говорят о том, что вакцинация девочек-подростков против ВПЧ является экономически эффективной, если длительность получаемой защиты превышает 15–30 лет. Вакцинация мальчиков полезна в качестве индивидуальной защиты и в целях создания коллективного иммунитета. Однако включение мальчиков в программу вакцинации не будет экономически эффективно, если доля охвата вакцинацией девочек будет высокой [20].

Подсчитано на моделях, что экономический эффект от вакцинации (снижение заболеваемости РШМ) можно ожидать только через 20–30 лет, но снижение стоимости государственных программ профилактики на примере уменьшения количества аномальных *PAP*-тестов у женщин 20–29 лет, снижение числа проведенных ненужных кольпоскопий, биопсий на 25 %

и процедур абляционного или эксцизионного лечения шейки матки до 70 % можно ожидать уже через несколько лет. И практика на примере Швеции и Австралии уже доказала эффективность вакцинации для государства. На примере испытаний Cervarix® отмечено снижение числа иссечений (эксцизий) шейки матки по поводу *CIN* на 68 % уже через несколько лет в группе вакцинированных по сравнению с группой плацебо, а на примере программы иммунизации Австралии зарегистрировано снижение заболеваемости остроконечными кондиломами на 70 % уже через два года после реализации программы. Кроме того, следует ожидать дополнительную выгоду от сокращения раковых заболеваний вульвы, влагалища и прямой кишки, которые также частично вызваны ВПЧ 16 и 18 типами [6, 13].

Для снижения заболеваемости РШМ путем вакцинации должны быть выполнены некоторые условия. Во-первых, охват вакцинацией должен быть достаточно высоким (по крайней мере, 70–80 %), чтобы достичь коллективного иммунитета. Во-вторых, иммунитет, индуцированный вакциной, должен длиться более 10–15 лет. На сегодня этот срок составляет 10 лет после вакцинации, но уже получены свидетельства наличия клеток иммунной памяти, что позволяет рассчитывать на длительность защиты в течение нескольких десятилетий. Наконец, вакцинированные женщины по-прежнему должны подвергаться скринингу на РШМ, чтобы избежать этого заболевания от других типов ВПЧ. Охват населения должен быть высоким [20].

### Надо ли проводить ВПЧ-тест перед вакцинацией?

Сегодня вопрос о необходимости проведения ВПЧ-теста перед вакцинацией решается на основании консенсусного решения международных экспертов на основании доказательных научных данных. Вакцинация должна быть нацелена на те когорты, которые еще не были подвержены воздействию вируса, и основные усилия направлены на программу вакцинации подростков. Однако многие желающие вакцинироваться уже могли быть подвергнуты контакту с вирусом. Хотя имеются данные, что вакцина может оказать защитное действие даже у тех женщин, которые уже контактировали с вирусом, необходим метод, который ориенти-

ровал бы пациенток и врачей для принятия решения в зависимости от уровня риска.

Эксперты предлагают базироваться на двух условиях. Первое — это внедрение организованных стратегий массовой ВПЧ-вакцинации в рамках национальной системы здравоохранения для девочек 12 лет, с «расширенной» вакцинацией в 16 лет. Основная цель заключается в достижении высокого показателя охвата, а значит, проведение ВПЧ-тестов и предварительное генотипирование при этом совершенно неуместны. Второе — в отношении лиц, уже ведущих половую жизнь, кроме вакцинации в качестве плановой проверки, должен быть предложен скрининг, что особенно важно для женщин старше 30 лет. Помимо *РАР*-теста (мазка на цитологическое исследование), не обязательно генотипирование с помощью ВПЧ-теста, но оно помогает определить, входит ли женщина в группу высокого риска, для которой польза от вакцинации будет сомнительной, но может увеличить эффективность вакцины за счет тщательного наблюдения за инфицированными [17].

### Наблюдение за вакцинированными против ВПЧ и перспективы

Существующие в настоящее время вакцины защищают лишь от 2 из 15 онкогенных половых ВПЧ-типов и от двух неонкогенных типов. Они стоят дорого, требуют внутримышечной инъекции и холодной цепи для хранения. Стоит проблема разработки дешевых термостабильных вакцин, которые могут быть

введены в организм неинъекционными методами и обеспечивать длительный срок защиты от всех типов ВПЧ. Вакцины против ВПЧ 2-го поколения могут обеспечить широкую защиту и иммуногенность и рассматриваются вариантом развития профилактики на ближайшие десятилетия.

Необходимость продолжения скрининга на определенное время даже при условии тотальной вакцинации неоспорима. Даже в странах с высокой степенью охвата ВПЧ-вакцинацией будут иметься значительные когорты, которым не были сделаны прививки. Кроме того, ВПЧ-вакцинация не будет в ближайшее время охватывать все подтипы ВПЧ, которые могут вызывать патологию шейки матки [19].

Однако число преинвазивных поражений, связанных с ВПЧ 16/18, резко сократится, что уже доказано. Программы скрининга РШМ будут соответствовать этой новой парадигме. Количество аномальных результатов цитологического, кольпоскопического и исследования тканей на биопсию и заболеваемость РШМ существенно снизятся в ближайшем будущем [19].

Программы скрининга РШМ развиваются на основе постоянно обновляющихся научных данных и должны обеспечить эффективную защиту для женщин в Европе и мире, а особенности программ могут быть разными в зависимости от обстоятельств внутри страны [1, 2, 20]. Пациенты могут обратиться по поводу вакцинации к врачу любой специальности, который обязан владеть знаниями и объективной информацией в этой области.

### Литература

1. Чиссов В. И., Старинский В. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. М., 2007.
2. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper // *Biologicals*. 2009 (Oct.). Vol. 37 (5). P. 338–344.
3. Stern P., Kitchener H. Вакцины в профилактике рака шейки матки. М.: Медпресс, 2009.
4. Heideman D. A., Snijders P. J., Berkhof J. et al. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme // *VJOG*. 2008 (Jul.). Vol. 115 (8). P. 938–946.
5. Vaccination against cervical cancer: Advisory report. Netherland, March 2008.
6. Bosch F. X., Gissman L., Kocken M. et al. European Consensus Statement on «HPV Vaccination and Colposcopy» Prepared on behalf of the European Federation for Colposcopy (EFC), May 2010.
7. Schiller J. T. et al. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results // *Vaccine*. 2008. Vol. 26 (6) Suppl. 10. P. 53–62.
8. Franco E. L., Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination // *Vaccine*. 2008. 26S. A160–A23.
9. Минкина Г. Н. Анти-ВПЧ вакцина // *Фармакотерапия в акуш. и гин.* 2007. № 4. С. 45–50.
10. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Рук. для практич. врача. М.: Гэотар-Медиа, 2005.
11. Cuzick J. et al. Overview of Human Papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries // *Vaccine*. 2008. Vol. 26. Supple 10. P. 29–42.

12. *Harper D. M.* Currently approved prophylactic HPV vaccines // *Exp. Rev. Vaccines*. 2009 (Dec.). Vol. 8 (12). P. 1663–1679.
13. *Michels K. B., Zur Hausen H.* HPV vaccine for all // *Lancet*. 2009 (Jul. 25). Vol. 374 (9686). P. 268–270.
14. *Stanley M.* Prospects for new human papillomavirus vaccines // *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2009.
15. *Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women // *Lancet*. 2009 (Jul. 25). Vol. 374 (9686). P. 301–314.
16. *Syrjänen K. J.* Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective // *Exp. Rev. Vaccines*. 2010 (Jan.). Vol. 9(1). P. 45–55.
17. *Sideri M., Marini L.* Vaccination in Italy: Discussions. *HPVtoday* 16, 2008.
18. *Marc Steben* Paradigm of Canada and vaccination program in Quebec. *Vaccine HPVtoday* 15, 2008.
19. [www.who.hpvcenter.com](http://www.who.hpvcenter.com)
20. *Brisson M.* Соотношение стоимость/эффективность и экономическая оценка ВПЧ-вакцинации в развитых странах: от А до Я // *Vaccine HPVtoday* 15. 2008.

***N. M. Podzolkova, S. I. Rogovskaya***

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

**Anti-papillomavirus vaccine in cervical cancer prevention:  
what every physician should know**

Review of contemporary data of human papilloma virus-associated cancer of anogenital area, important issues of development, pathogenesis, clinical trials, and integration of anti-papilloma virus vaccine into immunization program of different countries, the newest results on clinical effectiveness and cost-effectiveness of vaccination.

**Key words:** *human papilloma virus, cervical cancer, vaccine*