

# ВАКЦИНАЦИЯ

2011  
ТОМ 1  
№ 1

**Профилактика и лечение  
заболеваний, вызываемых  
вирусом папилломы человека**

**Современные подходы  
к вакцинопрофилактике  
гриппа**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.vaccination.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)  
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС



фицировании аногенитальной области ВПЧ элиминируется самостоятельно. Однако нередко развивается персистенция ВПЧ-инфекции. При персистенции все типы ВПЧ могут вызвать интраэпителиальную дисплазию и плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию. Более 15 типов ВПЧ, составляющие так называемую подгруппу высокого онкогенного риска, могут вызвать рак [28]. Около 99-100% случаев рака шейки матки (РШМ), 40% случаев рака вульвы, 70% случаев рака влагалища, 85% случаев рака прямой кишки и 20-25% случаев рака с локализацией в голове и на шее вызвано инфицированием ВПЧ высокого онкогенного риска [19,25,31]. По оценкам зарубежных эпидемиологов, в 2010 г. во всем мире более чем у 580000 женщин впервые диагностирован рак шейки матки.

В 2009 г. первичная заболеваемость раком шейки матки составила 5,3% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России. При этом в контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России на конец 2009 г. пять лет и более рак шейки матки – на третьем месте (7,9%) после рака молочной железы (20,1%) и рака тела матки (8,3%). Абсолютное число впервые установленных диагнозов «рак шейки матки» в России растет, составив в 2009 г. 14351 случай. Абсолютное число умерших от РШМ в 2009 г. составило 6187, или 17 женщин ежедневно.[4,5,8,9]

Ученые прогнозируют, что при отсутствии специализированных мероприятия, направленные на снижение риска заболевания РШМ, к 2020 г. ежегодный прирост новых случаев рака шейки матки в США составит более 700000 [31]. Поэтому распространенность генитальных инфекций, вызываемых ВПЧ, является серьезной проблемой как для мирового, так и для отечественного здравоохранения.

## Классификация

Существуют различные подходы к классификации клинических проявлений ВПЧ-инфекции. Согласно одному из таких подходов, принципиально можно выделить две группы клинических проявлений ВПЧ: кожные и слизистые проявления. Кожные инфекции, обусловленные ВПЧ, включают обыкновенные, роговые или плоские папилломы (бородавки), а ВПЧ-инфекция слизистых включает генитальные и аногенитальные проявления[30]. В рамках данной классификации проявления болезни в дальнейшем подразделяются на относящиеся к низкому риску (неонкогенные) и высокому риску (онкогенные) в зависимости от способности приводить в раковым заболеваниям. ВПЧ низкого онкогенного риска [30].

Персистенция в шейке матки ВПЧ высокого онкогенного риска может привести к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) низкой степени (CIN1), предраковых неоплазий высокой степени (CIN 2/3) и

аденокарциномы in situ (adenocarcinoma in situ, AIS). С течением времени данные поражения могут привести к развитию инвазивного рака шейки матки. Сходным образом персистирующая ВПЧ-инфекция вульвы или влагалища может вызывать интраэпителиальную неоплазию вульвы (vulvar intraepithelial neoplasia - VIN) и вагинальную интраэпителиальную неоплазию (vaginal intraepithelial neoplasia - ValN), которые также могут привести к развитию рака вульвы или влагалища, соответственно.

Из типов ВПЧ, ответственных за развитие рака, наибольшую распространенность имеют ВПЧ высокого онкогенного риска типов 16 и 18. ВПЧ-16 и ВПЧ-18 приводят к развитию рака шейки матки в 70% случаев, рака вульвы и влагалища в 80%, рака прямой кишки в 92%, рака ротовой полости в 92% и орофарингеального рака в 89% случаев [31]. Данные типы вируса ответственны и за развитие 25-35% CIN1, а также 50-70% CIN2/3 [12]. ВПЧ 6 и 11 типов являются низкоонкогенными типами, которые обычно они не ассоциированы с развитием раковых заболеваний. Однако достоверно известно, что данные типы ВПЧ вызывают 90-100% случаев аногенитальных кондилом как у женщин, так и у мужчин. ВПЧ 6 и 11 типов также вызывают В 20-50% случаев происходит коинфицирование с ВПЧ высокого риска [13]. Указанные вирусы также вызывают респираторный рецидивирующий папилломатоз (recurrent respiratory papillomatosis – RRP) как у детей, так и у взрослых [26].

## Бремя болезни

Фармакоэкономика как наука, изучающая в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания получила развитие в России лишь в последние годы. Поэтому российские данные о затратах, связанных с заболеваемостью раком шейки матки и другими заболеваниями, обусловленными ВПЧ-инфекцией, весьма ограничены. Так, прогностическая оценка ущерба, связанного с ведением пациентов с заболеваниями, ассоциированными с ВПЧ, их нетрудоспособностью и преждевременной смертью и экономический эффект вакцинации были исследованы в работе «Анализ проблемы папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний и возможных путей ее профилактики», проведенной в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера [3]. Примененив современные методы моделирования медико-демографических процессов, учитывающих особенности распространения ВПЧ-инфекции среди населения Санкт-Петербурга, а также оценочные данные экономических потерь, авторы показали, что ущерб от ВПЧ-ассоциированной патологии в Санкт-Петербурге ежегодно составляет 823 млн. руб. в год. В частности, ежегодно ведение пациентов (только женщин) с аногенитальными кондиломами и рецидивиру-

ющим респираторным папилломатозом обходится бюджету более 24 млн. руб; ведение больных дисплазией и раком шейки матки – более 161 млн. руб.; преждевременная смертность приводит к затратам около 637 млн. руб. А за весь период предстоящей жизни девочек, возраст которых на момент исследования составлял 13 лет, перечисленные выше заболевания обойдутся бюджету Санкт-Петербурга в сумму 1 млрд. 100 млн. рублей. Полученные в ходе исследования данные убедительно доказывают экономическую эффективность предупреждения ВПЧ-инфекции путем вакцинации. В доступной для анализа литературе мы, к сожалению, не встретили данных по другим регионам Российской Федерации.

В западных странах, накоплен более значительный опыт оценки затрат на профилактику и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. Так, в США затраты на эффективное лечение одного эпизода генитальных бородавок затрачивается приблизительно 460 долларов США. Ежегодные затраты здравоохранения на лечение и предупреждение данной нозологии оцениваются более чем в 210 миллионов долларов [27].

ВПЧ, приводящий к развитию раковых заболеваний, связан со значительно большими затратами, как финансовыми, так и эмоциональными. Почти все случаи рака шейки матки ассоциированы с персистирующей инфекцией высокоонкогенных типов ВПЧ, относимого к типам, связанным с высоким риском [23]. В США ежегодно проводится свыше 50 миллионов мазков Папаниколау, то есть на диагностику, лечение и контрольное наблюдение в случае отклонения от нормы по результатам мазков расходуется 3,9 миллиарда долларов США [30]. Дополнительно еще 146 миллионов долларов затрачивается на медицинские услуги, связанные с лечением инвазивного рака шейки матки. Американское онкологическое общество (ACS) определило, что у 11700 женщин к 2008 г. разовьется рак шейки матки, который приведет к 3900 летальных исходов [17]. Долгосрочные последствия ВПЧ у мужчин включают перианальные бородавки и рак анального канала. Риск рака анального канала значительно выше у мужчин-гомосексуалистов, особенно в группе ВИЧ-инфицированных [23]. Учитывая высокое бремя заболевания, проводятся исследования по оценке эффективности профилактических мер, включая вакцины ВПЧ.

### Вакцинопрофилактика

Вирус ВПЧ достаточно легко передается при половом контакте, как при наличии острой, так и латентной инфекции у инфицированного. Использование барьерных методов контрацепции, таких как презервативы, позволяет снизить, но не устранить риск передачи, т.к. не вся аногенитальная область закрывается при его использовании. Самыми эффективными методами профилактики инфекции является воздержание от половых контактов («половой покой») или моногам-

ное проживание с неинфицированным партнером [17], а также вакцинация против ВПЧ-инфекции.

На сегодняшний день существует две вакцины, обеспечивающие защиту против наиболее распространенных типов ВПЧ.

В июне 2006 года была зарегистрирована новая четырехвалентная вакцина «Гардасил» против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов у девочек и женщин в возрастной категории от 9 до 26 лет [1]. Эта первая квадριвалентная профилактическая вакцина против ВПЧ была создана фармацевтической компанией Merck. Разработка этой вакцины началась еще в 90-х годах прошлого века. Вначале появилась моновалентная вакцина Merck, не введенная в коммерческое использование, поскольку на основании впечатляющих результатов клинических испытаний было принято решение сосредоточить усилия непосредственно на квадριвалентной вакцине, обеспечивающей защиту от 4-х типов ВПЧ.

Позже (в 2007 году) была зарегистрирована новая двухвалентная вакцина «Церварикс» компании ГлаксосмитКляйн [7]. Данная вакцина направлена против 16 и 18 типов ВПЧ, и имеет в своем составе инновационную адьювантную систему.

Клинические исследования показали, что Гардасил и Церварикс высокоэффективны (>90%) при профилактике интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) 1, 2 и 3 степени и аногенитального рака, вызываемого онкогенными генотипами вируса 16 и 18 [24]. Закономерно, что вакцины менее эффективны в профилактике рака шейки матки у женщин, которые на момент вакцинации уже были серопозитивными в отношении ВПЧ. Поэтому оптимально проводить вакцинацию до начала половой жизни [24]. Однако, подозрение на ВПЧ-инфекцию, наличие ВПЧ-инфекции в анамнезе или доказанная инфицированность ВПЧ не должна служить препятствием для вакцинации. Во-первых, крайне маловероятно, что произошло инфицирование полным набором вакцинных типов ВПЧ. Во-вторых, вакцинируя таких пациентов, в случае спонтанной элиминации вируса мы тем самым защищаем их от реинфекции в будущем.

Кроме того, ответ на вакцины Гардасил и Церварикс может быть снижен у пациентов с иммунодефицитами. Безопасность вакцинации беременных женщин не установлена, поэтому в данной популяции вакцинация не рекомендована [21]. Однако в случае вакцинации беременной ее данные могут быть направлены в регистр случаев беременности, ведущийся производителями, для мониторинга исходов беременности для матери и плода. Существенным различием между вакцинами является то, что вакцина Гардасил в 2010 году была одобрена регуляторными органами США к применению у мальчиков и юношей до 26 лет с целью ограничения распространения генитальных кондилом и защиты против ВПЧ-инфекции [18]. С мая 2011 года Минздравсоцразвития России утвердил расширение показаний для вакцины

Вакцина	Целевые популяции	Схема дозирования	Противопоказания/предупреждения	НЯ	Данные об эффективности
Гардасил	Девочки и женщины в возрасте 9-45 лет. Профилактика заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16, 18 типа, включая рак шейки матки и генитальные кондиломы. Мальчики и мужчины 9-26 лет – для профилактики генитальных бородавок, вызываемых ВПЧ 6 и 11 типа	Доза: 0,5 мл в/м Схема применения: 0, 2 и 6 месяцев	Гиперчувствительность и тяжелые аллергические реакции на дрожжи, обмороки, синкопы с судорожной активностью	Головная боль, повышение температуры тела, тошнота, головокружение и боль в месте инъекции / местные реакции, включая отечность, зуд, боль и синяки	16-26-летние девушки и женщины, эффективность в отношении типов ВПЧ, входящих в состав вакцины (комбинированные протоколы) CIN, вызываемые ВПЧ 6, 11, 16- или 18 типа (CIN 1, CIN 2/3) или AIS Эффективность = 96% женщины 24-45 лет без ВПЧ-ассоциированных заболеваний влагалища и шейки матки в анамнезе (генитальные папилломы и заболевания шейки матки) (Munoz N. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009; 373: 1949-1957) Эффективность = 83,1-90,5% 16-26-летние юноши и мужчины. Эффективность профилактики внешних генитальных кондилом, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа Эффективность=90,4%
Церварикс	Девочки и женщины в возрасте 10-25 лет. Профилактика болезней, вызываемых ВПЧ 16 и 18 типа, включая рак шейки матки	Доза: 0,5 мл в/м Схема применения: 0, 1 и 6 месяцев	Не использовать вакцину в шприцах для вакцинации лиц с чувствительностью к латексу. обмороки, синкопы с судорожной активностью	Боль, покраснение и отечность в месте инъекции, слабость, головная боль, мигрень, симптомы со стороны ЖКТ	гистопатологические признаки поражений, вызванных ВПЧ у девушек и женщин 15-25 лет, CIN 1/2/3 типа или AIS, вызванные ВПЧ 16 или 18 типа Эффективность = 91,7%

НЯ – нежелательное явление; AIS – аденокарцинома In situ, CIN - интраэпителиальная неоплазия шейки матки, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВПЧ – вирус папилломы человека, в/м – внутримышечно, Источник: ссылки 8,9

Таблица 1. Вакцины против ВПЧ.

Гардасил – теперь вакцина может применяться и у взрослых женщин до 45 лет [1] Дополнительная информация о вакцинах представлена в таблице 1.

Стоимость вакцинации в РФ составляет приблизительно 5000 рублей за дозу. Схема вакцинации подразумевает введение 3 доз[1,7]. На данный момент вакцинация против ВПЧ не входит в национальный календарь прививок. Однако уже развернуты региональные программы, позволяющие бесплатно вакцинироваться против ВПЧ.

### Скрининг и диагностика

Одной из наиболее эффективных профилактических мер, которые может предпринять женщина для снижения риска смерти от онкологических заболеваний, вызванных ВПЧ, является регулярное скрининговое обследование на предмет выявления рака шейки матки. Большинство специалистов сходятся во мнении, что скрининговые мазки Папаниколау следует начать регулярно проводить приблизительно через 3 года после начала половой жизни (но не поз-

же, чем с 21 года). Повторные скрининги следует проводить каждые 2-3 года. В возрасте 65-70 лет женщины с нормальными результатами всех предшествующих тестов могут отказаться от скрининга [13]. Вакцинация против ВПЧ может назначаться без предварительного скрининга на присутствие ВПЧ инфекции. Однако, следует подчеркнуть, что выполненная вакцинация против ВПЧ не заменяет собой регулярные скрининговые исследования для раннего обнаружения РШМ. Вакцины защищают от наиболее опасных и распространенных типов ВПЧ, но женщины остаются восприимчивыми к другим онкогенным вирусным типам, не связанным с вакцинными («невакцинные типы ВПЧ»). Поэтому и провакцинированные женщины в соответствии с рекомендациями врачей-гинекологов должны продолжать проводить скрининг рака шейки матки [4,5].

### Клинические проявления

В большинстве случаев инфекции, вызываемые ВПЧ, протекают бессимптомно и разрешаются в тече-



## Литература:

1. Гардасил. Инструкция по медицинскому применению.
2. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Современные методы лечения остроконечных кондилом. Лечащий Врач. 2007; 9
3. Лялина Л.В. с соавт. Обоснование целесообразности и необходимости разработки региональной программы вакцинопрофилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, и внедрения в Санкт-Петербурге рекомбинантной четырехвалентной вакцины против вируса папилломы человека ГАРДАСИЛ. Отчет об экспертной работе. Санкт-Петербург. 2010; 97 с.
4. Прилепская В.Н. «Профилактика рака шейки матки. Достижения и перспективы». XI всероссийский научный форум «Мать и Дитя - 2010». Сателлитный симпозиум «Рак шейки матки: перспективы и реальность первичной профилактики». Сентябрь 2010.
5. Прилепская В.П. Профилактика рака шейки матки в России. Конференция «Современные подходы к профилактике онкологических заболеваний женщин». Санкт-Петербург, 11 декабря 2010 года.
6. Фитцпатрик Д. Е., Элинг Д. Л. Секреты дерматологии. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. 511 с.
7. Церварикс. Инструкция по медицинскому применению.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России». 2011. 260 с.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России». 2010. 196 с.
10. Aldara (imiquimod) package insert. Bristol, TN: Grace Pharmaceuticals, LLC; April 2009.
11. Beutner K. R., Becker T. M., Stone K. M.. Epidemiology of HPV infections. J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18: 169–172.
12. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006 Nov; 118 (5): 2135–45
13. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc; 2010:2035–2046
14. Campion M. J. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 1987; 14: 363–388.
15. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG 2002 Jan; 109 (1): 96–98
16. Condylox (podofilox) package insert. Corona, CA: Watson Pharmaceuticals; November 2007.
17. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>. Accessed 20 April 2011.
18. FDA Approves New Indication for Gardasil to Prevent Genital Warts in Men and Boys. FDA news release. 16 October 2009. Available on 28 April 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>
19. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol 2004 Dec; 31 (6): 744–54
20. Goad JA, Hess KM. Sexually transmitted diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2009;65:29–30.
21. Guidelines for vaccinating pregnant women. Human papillomavirus (HPV). January 2010. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>. Accessed 26 April 2011.
22. Hayney MS. Vaccines, toxins, and other immunobiologics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:2047.
23. Human papillomavirus: HPV information for clinicians. April 2007. CDC. [www.cdc.gov/std/hpv/common-clinicians/clinicianBro-br.pdf](http://www.cdc.gov/std/hpv/common-clinicians/clinicianBro-br.pdf). Accessed 27 February 2011.
24. Hutchinson DJ, Klein KC. Human papillomavirus disease and vaccines. Am J Health Syst Pharm.
25. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 Feb; 14 (2): 467–75
26. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine 2006 Aug 31; 24 Suppl. 3: S3–35–41
27. Marketta J.A., Jodlowski T.Z. Prevention and Treatment of Human Papillomavirus Infections. US Pharm. 2010;35(9): 32–40.
28. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004 Aug 20; 111 (2): 278–85
29. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348:518–527
30. Paik C, Savino LB. Prevention and treatment options for genital human papillomavirus. Am Pharm. 2007;(8):31–39.
31. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006 Aug 31; 24 Suppl. 3: S3–11–25
32. Syrjanen S. M. et al. Anal condylomas in men. Genitour. Med. 65: 1989; 216–224.
33. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis 2005 Mar 1; 191 (5): 731–8
34. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003 Feb 1; 157 (3): 218–26

## PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Karaulov A.V.<sup>1</sup>, Blinov D.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SEI HPE first MGPU named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup> SBEI HPE RNSMU named after N.I. Pirogov

*Abstract: the prevalence of HPV in Russia and the world is quite high, although epidemiological data are limited because morbidity rate of papillomatosis, particularly genital warts, are not clear. The most effective methods of preventing infection are to abstain from sex or monogamous living with an uninfected partner, as well as vaccination against HPV infection. Currently two vaccines against HPV - Gardasil quadrivalent and bivalent Cervarix are approved. Clinical studies have shown that both vaccines are highly effective (> 90%) in the prevention of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of 1, 2 and 3 degrees and anogenital cancer caused by oncogenic virus genotypes. One of the most effective preventive measures to reduce the risk of death from HPV-related cancer diseases is a regular screening. None of the treatments of HPV infection will not totally effective and will not prevent disease transmission. In most cases, treatment is aimed at getting rid of symptoms but not cure infection. Correct and complete counseling, aimed at informing the patient about the connection of HPV infection and cancer, as well as the possibility of preventing infection by timely vaccination are issue at present time.*

*Key words: HPV, HPV infection, cervical cancer, genital warts, papilloma, vaccination.*