

Г.Н. МИНКИНА  
д.м.н., профессор  
МГМСУ, Москва

# Квадривалентная вакцина Гардасил® в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом

*До настоящего времени единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась вторичная его профилактика – скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности первичной его профилактики путем создания вакцин, предупреждающих инфекцию онкогенными типами вируса папилломы человека. В ноябре 2006 г. зарегистрирована и разрешена к применению в России первая вакцина для профилактики рака шейки матки.*

**Р**ак шейки матки (РШМ) – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире. По данным Международного агентства исследования рака (IARC) в 2002 г. в мире диагностировано 493000 новых случаев РШМ, 83% из них – в развивающихся странах. Ежегодно умирает от цервикального рака 273000 женщин, три четверти из которых – в развивающихся странах (4).

В Европе и Северной Америке, несмотря на значительные успехи цервикального скрининга, рак шейки матки является вторым, после рака молочной железы, причиной смерти женщин от рака в возрасте 15-44 лет (7).

В Российской Федерации, по данным Globocan 2002 database, в 2002 году зарегистрировано 12215 новых случаев заболевания, умерло 7784 женщин. При этом анализ показателей диагностики РШМ в России выявил рост запущенности (III-IV стадия) и одногодичной летальнос-

ти при снижении активной выявляемости и выявляемости в I-II стадиях опухолевого процесса (1).

Этиологическим агентом рака шейки матки признан вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаружен в 99,7% образцов рака шейки матки, полученных из 22 стран мира (26). Папилломовирусная инфекция – самая частая сексуально-трансмиссивная инфекция, с которой встречаются более 70% сексуально активных женщин (2).

Инкубационный период – от инфицирования до развития ВПЧ поражения – чрезвычайно вариабелен и колеблется от нескольких недель до нескольких лет, хотя у многих инфицированных поражения никогда не развиваются. Из 30-40 типов ВПЧ, инфицирующих генитальный тракт, 15-20 классифицируются как онкогенные (18). Персистирующая инфекция онкогенными типами может привести к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и цервикального рака, а также к интраэпителиальной неоплазии и раку вульвы, влагалища, полового члена и ануса (26). По данным международного мета-анализа, наиболее часто встречающимися онкогенными типами, обнаруживаемыми более чем в 70% образцов истинного предрака (CIN 2,3) и 70% образцов цервикального рака, являются ВПЧ 16 и 18 (11). Как онкогенные, так и неонкогенные типы ВПЧ ассоциируются с поражениями низкой степени тяжести (CIN1), которые протекают доброкачественно. Неонкогенные ВПЧ 6 и 11 ответствен-

ны более чем за 90% генитальных кондилом и примерно за 10% CIN 1 (6, 3).

В начале 90-х XX века доказательство инфекционной природы цервикального рака инициировало работы по созданию вакцин, предупреждающих инфекцию онкогенными типами ВПЧ. Как показали эпидемиологические исследования, вакцина против 16-го и 18-го типов ВПЧ может предотвратить 71% всех цервикальных раков (рисунков 1) (10).

Включение в вакцину 6-го и 11-го неонкогенных типов сделает ее еще более полезной, поскольку позволит предупредить абсолютное большинство генитальных кондилом (24).

В июне 2006 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США зарегистрировало первую в мире вакцину против ВПЧ – вакцину Гардасил® (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.), которая на сегодняшний день является не только единственной разрешенной к применению, но и единственной среди всех разрабатываемых. В последующие месяцы вакцина была зарегистрирована во многих странах мира, в том числе 25 странах Евросоюза и в России.

Гардасил® предназначен для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов:

- рака шейки матки, влагалища, вульвы;
- генитальных кондилом;
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIN1)

- цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III степени (CIN2/3);
- аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
- интраэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN2/3)
- интраэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN2/3). Гардасил® – это рекомбинантная квадριвалентная вакцина, состоящая из вирусоподобных частиц (VLP) 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов ВПЧ. VLP получены путем экспрессии вирусных капсидных белков L1 в дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*, очищены и адсорбированы в алюминиевом адъюванте – amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (19).

Каждая доза вакцины (0,5 мл) содержит 20 мкг ВПЧ 6 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 11 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 16 L1 протеина, 20 мкг ВПЧ 18 L1 протеина, 225 мкг алюминиевого адъюванта и буферный раствор.

Гардасил® назначается внутримышечно в дозе 0,5 мл в трехразовом режиме: в день 1-й, месяц 2-й и месяц 6-й.

Иммуногенность, безопасность, переносимость и эффективность квадριвалентной вакцины была изучена в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях.

В исследованиях участвовали 29 тысяч субъектов обоего пола, принадлежащих к различным этническим группам, с различным экономическим статусом: дети и подростки от 9 до 18 лет и сексуально активные взрослые от 18 до 45 лет. В клинических исследованиях приняли участие и российские центры.

**Иммуногенность.** Иммуногенность вакцины изучена в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях у девочек и мальчиков 9-15 лет и молодых женщин 16-23 лет (12, 14, 15, 24).

Все участники исследования получили в/м инъекции вакцины или плацебо в 0,2-й и 6-й месяцы. Титр сыывороточных антител измерялся радиоиммунным методом через месяц после завершения вакцинации и затем периодически и выра-

жался в условных единицах – millimerck units (mMU) per milliliter. Ввиду произвольных стандартов и шкал для каждого анализа и для каждого ВПЧ типа, уровни антител не сопоставимы между типами и с результатами других анализов, используемых для других ВПЧ-вакцин.

Ответ на вакцину был более выраженным, чем вследствие естественной инфекции. Титр антител у вакцинированных пациенток оказался существенно выше, чем у реципиентов плацебо, которые имели ВПЧ-инфекцию в анамнезе, т. е. естественный иммунный ответ (24). И хотя титр антител у вакцинированных Гардасилом® после 7 месяца начинал снижаться, через 5 лет он оставался все еще более высоким, чем у тех, кто имел естественный иммунитет в группе плацебо. Снижение титра антител не было связано со снижением эффективности вакцины (24).

Уровни сероконверсии на 7-й месяц были равны 99,6-100% во всех возрастных группах для всех типов ВПЧ. Наибольшую иммуногенность вакцина проявила у подростков: геометрически значимый титр антител (GMT) был у них в 1,7-2,7 раза выше, чем у молодых женщин (12).

Вакцинированные женщины продемонстрировали наличие иммунологической памяти. Через 5 лет наблюдения на введение провокационной дозы антигена наблюдался сильный анамнестический ответ у тех женщин, которые были ДНК-негативны к ВПЧ типам в течение этого периода. В результате введения 4-й дозы антигена титр антител в течение месяца увеличился в 11-40 раз в сравнении с величиной непосредственно перед дополнительной вакцинацией (25).

**Профилактическая эффективность.** Эффективность квадριвалентной вакцины в профилактике цервикального рака и генитальных кондилом оценивалась во II и III фазах клинических исследований у женщин в возрасте 16-23 лет, которые получили три в/м инъекции Гардасила® или плацебо в день 1-й, месяц 2-й и месяц 6-й (16, 20, 24).

Гинекологическое исследование, включающее забор цервикальных образцов для тонкослойного пап-тестирования, было выполнено исходно и затем с регулярными интервалами, согласно алгоритму выполнялась кольпоскопия и биопсия с ВПЧ-типированием.

Гардасил® назначался без пре-скрининга на присутствие ВПЧ-инфекции, и в исследование его эффективности были включены субъекты независимо от исходного ВПЧ статуса (ПЦР статуса или серостатуса). Субъекты, которые были инфицированы вакцинным типом, не были пригодны для оценки профилактической эффективности только по отношению к этому типу.

Эффективность изучалась как в индивидуальных исследованиях, так и путем комбинированного анализа и оценивалась начиная с седьмого месяца исследования.

Конечными точками эффективности были комбинированные показатели: CIN любой степени, включая AIS, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (16); CIN2/3 и AIS или более, ассоциированные с ВПЧ 16/18 (20); генитальные кондиломы, интраэпителиальная неоплазия или рак вульвы или влагалища, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (16); персистирующая инфекция вакцинными типами ВПЧ или ассоциированные заболевания (24). Персистирующая инфекция означала обнаружение одного и того же типа ВПЧ в двух последовательных образцах, полученных с интервалом  $\geq 4$  месяца или в последний исследовательский визит; заболевание включало CIN и более и наружные генитальные поражения.

Первичный анализ был выполнен на протокольной популяции, которая состояла из женщин, получивших все три дозы вакцины, не имевших значительных отклонений от протокола исследования и которые были серонегативны и ДНК-негативны к соответствующему типу перед получением первой дозы и ДНК-негативны через месяц после завершения вакцинации (16, 20).


Результаты комбинированного анализа показали следующее: 



Рисунок 1. Распространенность ВПЧ-типов в цервикальном раке (10).

Гардасил® в 100% случаев предотвратил развитие CIN2/3 и аденокарциномы in situ (AIS), вызываемых ВПЧ 16-го и 18-го типов. В группе из 8478 женщин, которые получили Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний – по сравнению с 53 зарегистрированными случаями в контрольной группе из 8460 женщин, получивших плацебо. Кроме того, Гардасил® в 100% случаев предупредил развитие предраковых поражений вульвы и влагалища (VIN2/3 и VaIN2/3), вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типа, у женщин ранее ими не инфицированных. В группе из 7769 женщин, получивших Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний, в сравнении с контрольной группой, состоящей из 7741 женщины, где было зарегистрировано 10 случаев этих заболеваний.

Гардасил® в 95% случаев предупредил развитие CIN1 и предраковых поражений (CIN2/3 или AIS), которые вызываются ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. В группе из 7858 женщин, получивших Гардасил®, наблюдалось четыре случая возникновения этих заболеваний, в то время как в группе плацебо (7861 женщина) было 83 случая этих заболеваний.

Гардасил® в 99% случаев предупредил развитие генитальных кондилом, которые вызываются ВПЧ типа 6, 11. В группе из 7897 женщин, получивших Гардасил®, наблюдался один случай возникновения генитальных кондилом, а в группе из 7899 женщин, получивших плацебо, это заболевание было выявлено у 91 женщины.

Квадривалентная ВПЧ-вакцина, в результате 30-месячного наблюдения продемонстрировала 90%-ную эффективность в предупреждении

персистирующей ВПЧ-инфекции типами 6, 11, 16 и 18 ВПЧ или ассоциированных заболеваний; эффективность была 100% при учете только заболеваний. В результате продолжительного наблюдения (241 женщина наблюдалась 5 лет) вакцина показала высокую эффективность в профилактике случаев инфекции или заболеваний (96%) и абсолютную эффективность (100%) при учете только заболеваний (23).

Анализ также показал, что назначение вакцины Гардасил® женщинам, которые до вакцинации уже были инфицированы ВПЧ одного или более типов (из 6, 11, 16 и 18), защищает их от клинического проявления заболевания, вызываемого остальными из перечисленных типов ВПЧ, но не оказывает воздействия на уже имеющуюся инфекцию (5).

**Влияние вакцины Гардасил® на общую популяцию.** Для оценки потенциального влияния вакцины Гардасил® на уровень заболеваемости раком шейки и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в общей популяции был проведен вторичный анализ (13). В этот анализ были включены все женщины независимо от того, были ли они инфицированы ВПЧ до начала вакцинации, т. е. независимо от исходного ПЦР и серологического статуса, а также те, которые не получили полный курс вакцинации. Согласно данным этого анализа, в течение двух-четырёх лет вакцинация квадριвалентной вакциной снижала риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, примерно на 40%. Вероятность развития генитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6-го, 11-го типов, развивающихся быстрее, чем рак и предрак шейки матки, снижалась на 70%. Большинство зарегистрированных эпизодов возникновения CIN и генитальных кондилом у вакцинированных Гардасилом® были результатом инфекций, которые на момент вакцинации уже имели место.

В ходе исследования были получены важные дополнительные данные: Гардасил® показал возможность перекрестной нейтрализации родственных типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины. Дан-

**Рак шейки матки (РШМ) – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире. По данным Международного агентства исследования рака (IARC) в 2002 г. в мире диагностировано 493000 новых случаев РШМ, 83% из них – в развивающихся странах. Ежегодно умирает от цервикального рака 273000 женщин, три четверти из которых – в развивающихся странах.**



# Представляем ГАРДАСИЛ®



## Первая и единственная квадринавалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

### **вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.**

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

### **Настало время вакцинировать: детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

**Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.**

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадринавалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противоспазматических препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0,1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами протившоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0,5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло  
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276

  
**ГАРДАСИЛ®**  
[Квадринавалентная Рекомбинантная Вакцина  
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

06-07-GRD-2007-RUCB-27 (20651207(1))-J

ные *in vitro* продемонстрировали, что Гардасил® нейтрализует два дополнительных онкогенных типа – 31 и 45, которые не содержатся в вакцине, но являются родственными ВПЧ 16 и 18 (21). Эти новые данные позволяют предположить, что Гардасил® сможет предотвратить инфицирование ВПЧ 31-го и 45-го типов, которые ответственны примерно за 8-9% случаев цервикального рака. В настоящее время компания MSD проводит клинические исследования, направленные на выявление потенциального воздействия вакцины Гардасил® на заболевания, вызванные ВПЧ 31, 45 и другими родственными ВПЧ типами 16 и 18.

**Переносимость.** В исследовании безопасности и переносимости квадريفалентной вакцины приняли участие 21464 лица обоего пола в возрасте от 9 до 26 лет (9). Вакцина в целом хорошо переносилась молодыми женщинами и подростками. Неблагоприятные побочные явления привели к прекращению вакцинации лишь у нескольких участников исследования (0,1%).

Наиболее частыми вакцин-обусловленными неблагоприятными побочными явлениями (частота  $\geq 1\%$ ), более частыми, чем у реципиентов плацебо, были реакция в месте инъекции (боль – 84%, отек – 25%, эритема – 25%, зуд – 3% против 75%, 16%, 18% и 3% соответственно у получивших алюминievосодержащий плацебо) и гипертермия (10% против 9% в группе плацебо). Интенсивность местных реакций в месте инъекции была от слабой до умеренной. Гипертермия значительно чаще (13%) наблюдалась у подростков, чем у молодых женщин (7%), но была кратковременной и не имела серьезных клинических последствий.

Головная боль, гастроэнтерит, аппендицит и ВЗОТ были доложены как наиболее частые серьезные неблагоприятные побочные явления у 0,02-0,03% вакцинированных и у 0,01-0,02% в группе плацебо. Более чем за четырехлетний период наблюдения у 9 из 11813 вакцинированных и 3 из 9701 реципиентов плацебо диагностированы системная красная волчанка или артрит.

Репродуктивные исследования, выполненные в эксперименте на животных, не выявили неблагоприятного влияния вакцины на фертильность или ее повреждающее действие на плод. Кроме того, не отмечено влияния Гардасила® на дальнейшее развитие потомства. У беременных женщин Гардасил® не изучался, поэтому введение вакцины во время беременности противопоказано. Если женщина оказалась беременной до получения 3 дозы, необходимо отложить завершение вакцинации до разрешения беременности.

В течение клинических исследований по завершению вакцинации беременность наступила у 2266 женщин (у 1115 в вакцинной группе и у 1151 в группе плацебо). В целом, пропорция беременностей с неблагоприятными исходами была сопоставима у субъектов, получивших вакцину и плацебо. Осложнения во время беременности имели 40 вакцинированных и 41 женщина, получившая плацебо соответственно (3,6% и 3,6% от всех беременных). Наиболее частыми среди них были КС, пре-эклампсия, рвота беременных. Доли беременных, имевших эти осложнения, были сопоставимы в сравниваемых группах. Зарегистрировано 15 случаев врожденных аномалий, которые случились у субъектов, получивших Гардасил® и 16 случаев пороков развития у получивших пла-

цебо. Тип наблюдавшихся аномалий был постоянным (независимо от группы и срока наступления беременности).

Во время клинических исследований 995 кормящих матерей получили Гардасил® или плацебо (500 из вакцинной группы и 495 из группы плацебо). Ни одно из заболеваний новорожденных от субъектов, получивших Гардасил® или плацебо, не было расценено исследователями как связанное с вакцинацией. Вакцину Гардасил® разрешено вводить кормящим матерям.

**Возрастные группы и популяции для вакцинации.** ВПЧ представляет собой риск для каждой сексуальноактивной женщины. Этот риск особенно высок у подростков и молодых женщин, поскольку их шейка наиболее чувствительна к инфекции. Поэтому ВПЧ-вакцина обеспечит наибольшую эффективность, если будет назначена подростку до начала сексуальной активности. Кроме того, иммунологические данные свидетельствуют, что иммунизация в препубертатный период ВПЧ-вакциной, как и другими вакцинами, дает более выраженный иммунный ответ, чем в постпубертатном возрасте (17, 22).

В России Гардасил разрешен к применению детям и подросткам обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет.

Хотя инфицирование ВПЧ наиболее часто происходит в молодом возрасте, риск развития инфекции остается на протяжении всей сексуально активной жизни женщины. Поэтому в настоящее время компания-производитель вакцины проводит исследования иммуногенности, переносимости и эффективности Гардасила® у женщин 26-45 лет. Кроме того, существует серьезное обоснование необходимости вакцинации против ВПЧ и мужчин, поскольку у мужчин не только развиваются заболевания, связанные с ВПЧ, но они переносят вирус женщинам (8). В настоящее время продолжается исследование по оценке безопасности и эффективности Гардасила® у молодых (16-23-летних) мужчин.


**Этиологическим агентом рака шейки матки признан вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаружен в 99,7% образцов рака шейки матки, полученных из 22 стран мира. Папилломовирусная инфекция – самая частая сексуально-трансмиссивная инфекция, с которой встречаются более 70% сексуально активных женщин.**

С окончанием этих исследований могут быть разработаны новые рекомендации.

**Заключение.** Рак шейки матки и другие ВПЧ-обусловленные заболевания являются значительной проблемой здравоохранения. Вакцина против наиболее важных ВПЧ-типов может существенно уменьшить распространенность этих заболеваний в мире. В клинических исследованиях квадринагентная вакцина Гардасил® (против типов 6, 11, 16 и 18 ВПЧ) продемонстрировала безопасность, хорошую переносимость подростками и молодыми женщинами, отличную иммуногенность и 99%-ную эффективность в профилактике генитальных кондилом и 100%-ную эффективность

в профилактике предраковых поражений шейки матки, вульвы и влагалища, обусловленных вакцинами типами. Продолжительность иммунитета как минимум 5 лет – таков период наблюдения за первыми привитыми пациентами. Но ревакцинация может не понадобиться, поскольку есть доказательства наличия иммунологической памяти. Продолжающиеся дополнительные исследования обеспечат дальнейшую информацию об эффективности Гардасила® у молодых мужчин и женщин среднего возраста, наличии перекрестной защиты против других типов ВПЧ, корреляции между титром антител и защитой, продолжительности защиты. Однако следует помнить, что вакцина защищает от

наиболее опасных и распространенных онкогенных и неонкогенных типов ВПЧ, но женщины остаются восприимчивыми к другим онкогенным вирусным типам, не связанным с вакцинами типами. Поэтому цервикальный скрининг – регулярные обследования шейки матки – остается актуальным независимо от вакцинации, тем более что вакцина профилактическая, и существующей патологии не излечивает.

Будущие исследования предполагают оценку долгосрочной безопасности и эффективности вакцины, ее влияние на программы цервикального скрининга и, конечно, на распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний и прежде всего рака шейки матки. 

## Список литературы:

- Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России. Российский онкологический журнал 2003; 5: 36-38.
- Bosch FX, de Sanjose. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13
- Clifford GM, Rana PK, Franceschi S. et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 May; 14 (5): 1157-1164
- Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase. Lyon: IARC Press 2004; 5: version 2.0.
- Ferris D. for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Jansen KU, Shau AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. Annu Rev Med 2004; 55: 319-331
- Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 10-30
- Kathrin U., Jansen and Alan Shaw. Human Papillomavirus Vaccines and Prevention of Cervical Cancer. Annu.Rev.Med. 2004. 55: 319-331
- Merck & Co. Inc. Product information (US): Gardasil® (quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine). Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.pdf> [Accessed 2006 Jun 12]
- 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): 278-285
- Munoz N, Bosh FX, de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl Med. 2003; 348: 518-527
- Nolan T, Block SL, Reisinger KS et al. Comparison of the immunogenicity and tolerability of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in male and female adolescents and young adult women [abstract]. The 23rd Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2005 May 18-20; Valencia
- Olsson SE. for the FUTURE II Study Group. Post-infection prophylaxis of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. Mayo Clin Proc 2005 May; 80 (5): 601-610
- Reisinger KS, Block SL, Lascano E et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents [abstracts]. The 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2006 May 3-5; Basel
- Sattler C. Future I Investigators. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine for prevention of cervical dysplasia and external genital lesions [abstract no. LB2-25]. The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 Dec 16-19; Washington (DC)
- See <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/mtg-slides-feb06.htm#hpv>.
- Shiffman M, Castle PE. Human papillomavirus. Epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127: 930-934
- Siddiqui M. Asif A, Perry CM Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®). Drugs 2006; 66 (9) : 1263-1271
- Skjeldstad FF. Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk [abstract no. LB-8]. The 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2005 Oct 6-9; San Francisco (CA).
- Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ et al. Gardasil antibodies cross-neutralize infection of vaccine type-related HPV types [abstract]. The 23th Papillomavirus conference, 2006 Sep 1-7, Prague
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanism. Vaccine. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005 May; 6 (5): 271-278
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [abstract]. The 12th International Congress on Infectious Diseases; 2006 Jun 15-18; Lisbon
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19