



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Руководства по профилактике заболевания/синдромов

## **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

## **Оглавление**

СОКРАЩЕНИЯ .....	3
МЕТОДОЛОГИЯ .....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	6
ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ .....	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В МИРЕ И В РОССИИ ...	8
ПАТОГЕНЕЗ.....	9
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	11
ДИАГНОСТИКА .....	13
ПРОФИЛАКТИКА .....	14
Специфическая профилактика .....	14
Вакцинация групп риска.....	20
Поствакцинальные реакции.....	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	22

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 18 февраля 2017г.

Рабочая группа: ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова), ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА (Ю.В. Лобзин, С.М. Харит), ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Н.И. Брико, П.Д. Лопухов), ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (Г.Т. Сухих, Е.В. Уварова, В.Н. Прилепская), НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» (В.Г. Поляков), Гильдия специалистов по ИППП «ЮСТИ.РУ» (М.А. Гомберг), ГБУЗ МО «МОНИИАГ» (В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева), ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова» (М.П. Костинов), БУВО «СурГУ ХМАО-Югры» (Л.Д. Белоцерковцева), Роспотребнадзор (А.А. Мельникова).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## **СОКРАЩЕНИЯ**

AIN – анальная интраэпителиальная неоплазия

AIS - аденокарцинома in situ

CIN – интраэпителиальная неоплазия шейки матки

PIIN - интраэпителиальная неоплазия полового члена

VaIN - интраэпителиальная неоплазия влагалища

VIN – интраэпителиальная неоплазия вульвы

АБ – аногенитальные бородавки

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИППП – инфекция, передающаяся половым путём

ПВИ – папилломавирусная инфекция

РШМ – рак шейки матки

## МЕТОДОЛОГИЯ

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

**Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

## Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.

Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1A</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
<b>1B</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
<b>1C</b> Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

<p><b>2А</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p><b>2В</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>
<p><b>2С</b> Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к болезням, передающимся преимущественно половым, редко контактным, путем с латентным началом, хроническим персистирующим течением и проявляются доброкачественными и злокачественными новообразованиями в зоне входных ворот инфекции. Вирусы папилломы человека – это группа чрезвычайно распространенных и генетически разнородных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Вирус папилломы человека относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ [1]. Каждый тип отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Из их числа более 30 типов ВПЧ могут инфицировать эпителиальный слой урогенитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого онкогенного риска (типы 6, 11, 42, 43, 44) [2, 3].

Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища в 40% случаев, рака анального канала в 90% случаев, рака полового члена в 40% случаев, раковые заболевания головы и шеи в 26% случаев. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ (60,6% случаев - 16 тип и 10,2% - 18 тип), до 80% рака вульвы и влагалища, 87% - анального рака, 95% - рака ротовой полости, 89% - рака ротоглотки, 63% - рака полового члена [1, 4-6]. При этом 16 тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал. Примерно в 90% случаев плоскоклеточной карциномы выявляются 16, 18, 45, 31, 33, 52 и 58 типы ВПЧ.

Генотипы ВПЧ 6 и 11 вызывают практически все виды аногенитальных бородавок (АБ) и большинство случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза. Средний уровень заболеваемости АБ в мире оценивается в 160-289 на 100 тыс. населения. Ежегодно уровень первичной заболеваемости АБ составляет 137 на 100 тыс. мужчин и 121 на 100 тыс. женщин, что составляет от 0,15% до 0,18% в общей популяции [1]. Кроме того, низкоонкогенные типы ВПЧ ответственны за развитие 9,3% рака влагалища, 5,0% рака полового члена, 2,5-5,1% плоскоклеточной карциномы полости рта и 0,5-1,6% ротоглотки и гортани соответственно [4, 7, 8].

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ – контактный, основной путь передачи возбудителя – половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. В периоде полового созревания у девушек естественным состоянием шейки матки является биологическая трансформация эктопированного на влагалищную порцию шейки матки цилиндрического эпителия, что облегчает проникновение вирусных частиц в клетки. При родах возможно заражение новорожденного от инфицированной матери. Путь передачи через предметы требует дополнительного изучения.

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеет раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Однако в России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. Экспертами доказано, что самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение ПВИ, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии среди женщин. Поэтому только профилактическая вакцинация

против ВПЧ высокого онкогенного риска дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ [1, 9, 10].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет 20 лет или более [1]. Механизм такого развития не достаточно изучен, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают: тип ВПЧ и его онкогенный потенциал, иммунный статус пациента (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия), сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем (вирус простого герпеса, хламидийная и гонококковая инфекция), курение [1]. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения, или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I-III степени (CIN I-III), вульвы (VIN I-III), влагалища (VaIN I-III), анального канала (AIN I-III), полового члена (PIN I-III).

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В МИРЕ И В РОССИИ**

По распространенности папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает первое место среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также является причиной более половины всех онкологических заболеваний у женщин, обусловленных инфекцией [1, 11, 12]. От 70 до 80 % сексуально активного населения инфицируется в течение жизни ВПЧ. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ПВИ встречается во всех регионах Земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчиваются самоизлечением. Частота выявления ВПЧ в цервикальных образцах среди женщин с неизменными характеристиками цитологического обследования во всем мире оценивается в 11,7%, колеблясь в отдельных странах от 1,6 до 41,9% [1]. Тогда как распространенность ВПЧ среди мужчин значимо выше и составляет от 1 до 84% у мужчин с низким уровнем риска заражения и от 2 до 93% среди ВИЧ-инфицированных мужчин, гомосексуалистов [1]. ВПЧ 16 и 18 типов являются наиболее распространенными во всех регионах, а частота выявления ВПЧ 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59-немного отличается по разным регионам [13].

Рак шейки матки занимает 4-е место в мире среди всех видов злокачественных новообразований у женщин [14]. В 2012 г. на планете было зарегистрировано 630 000 новых случаев онкологических заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, среди которых 527 624 (84%) приходилось на РШМ, из них 265 672 случая закончились летальным исходом [1, 14]. В среднем, заболеваемость РШМ колеблется от 1 до 50 случаев на 100 тыс. женщин, большинство из них выявляется среди женщин в возрасте старше 40 лет. При этом частота заболевания РШМ неодинакова в разных странах и составляет 1 - 10 случаев в развитых странах Америки и Европейского Союза и 10 – 100 на 100 тыс. женского населения в развивающихся странах Азии, Африки и Южной Америки [9].

Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16-25 лет и снижается с возрастом, у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем среди женщин, и остается постоянным или незначительно



уменьшается по мере взросления [15]. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты вакцинации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций (Консультативный комитет по практике иммунизации: Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP; Австралийская техническая консультативная группа по иммунизации: Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ATAGI) поддерживают гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира (США, Австрия, Австралия, Новая Зеландия и др.) проводится массовая вакцинация подростков обоих полов.

Статистические данные о распространенности ПВИ в России представлены исследованиями из отдельных регионов, так как в целом по стране не налажена система массового скрининга на типирование ВПЧ и предраковых поражений шейки матки. В большинстве работ по изучению распространения ПВИ в РФ авторы отмечают высокую частоту инфицированности ВПЧ высокого риска в различных группах женского населения (от 13 до 40%) [16-18].

Так, в Московской области частота инфицирования ПВИ составляет 14%. В крупном исследовании в рамках диспансерного наблюдения в Московской области, включившем 651 школьницу, целью которого была оценка частоты выявления ВПЧ среди учащихся старших классов и профессионально-технических училищ, были получены данные, подтверждающие высокий риск инфицирования ВПЧ среди подростков. Серотипы ВПЧ высокого онкогенного риска - были выявлены у 40% девушек, имевших половые контакты, причем инфицирование несколькими типами ВПЧ отмечали почти у 60% ВПЧ-позитивных школьниц. Одновременное инфицирование 16-м и 18-м типами ВПЧ выявили в 5,5% случаев, ВПЧ низкого онкогенного риска (6-й и 11-й типы) – в 6,2% [19]. В подобном исследовании, проведенном с участием 1308 больных дерматовенерологического профиля в Санкт-Петербурге и Республике Карелия, определяли несколько типов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 45 и 56. Доля положительных результатов составила в Санкт-Петербурге и Республике Карелия 31,5% и 35% соответственно [20]. Опубликованы данные единичных исследований выявления ВПЧ в анальном канале у девушек-студенток при наличии вируса в генитальном тракте и при патологии анальной области. Показано, что среди 266 девушек-студенток при наличии цервикальной ВПЧ-инфекции у 74,4% в анальном канале выделяется ВПЧ, при этом наиболее распространенными типами были 16, 56, 31, 39 [21].

## **ПАТОГЕНЕЗ**

ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям (кожа, слизистые оболочки) вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические порезы и потертости (дефекты). Несмотря на то, что большинство людей на протяжении жизни инфицируются этим возбудителем, чаще всего инфицирование заканчивается самопроизвольной элиминацией вируса из организма. Тем не менее, у 5-10% пациентов ВПЧ персистирует, что в конечном итоге, может приводить к появлению доброкачественных или злокачественных изменений кожи и слизистых оболочек. В этом случае, внутри клетки происходит высвобождение вирусного генома из оболочечных

структур и перемещение нуклеиновых кислот вируса в клеточное ядро. В ядре клетки вирусный геном существует в виде не интегрированной кольцевой структуры (эписомы), способной создавать (реплицировать) до 100 копий в каждой клетке. Таким образом, вирус использует клетки хозяина для репликации своей ДНК и экспрессии синтеза белка.

По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляется репликация вирусного генома и его распределение между дочерними клетками, что приводит к увеличению количества инфицированных клеток в данном клеточном слое. Выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках подавляется, и процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои – в первую очередь, в супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов. Таким образом, интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток, что в конечном итоге, приводит к развитию предраковых поражений и рака некоторых органов [10, 22]. Персистенция онкогенных типов ВПЧ - необходимое условие для развития злокачественной опухоли.

Вирус папилломы человека – единственный вирус, который не проникает в кровь, вследствие чего инфекционный процесс протекает без развития воспалительной реакции. Перенесенная ПВИ не защищает от повторного инфицирования, вероятно, при этом снижается риск реинфекции тем же типом вируса, но не формируется защита от заражения другим штаммом ВПЧ-инфекции [14]. Вирус способен персистировать в месте проникновения сколь угодно долго. Более того, ВПЧ является генетически стабильным и исключительно внутриэпителиальным, проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита, поэтому препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли и  $\gamma$  интерферона, обладающих противовирусными и антипролиферативными свойствами. Онкопротеины вируса Е6 и Е7 способны подавлять противовирусные механизмы в клетке. ВПЧ не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточное количество копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла). В результате антитела к ВПЧ обнаруживаются только у 70-80% инфицированных женщин, гуморальный ответ организма человека на естественную ПВИ развивается относительно медленно и является недостаточно эффективным [1]. Наиболее характерными типоспецифичными антителами являются антитела, направленные против белка L1 вируса. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8-12 месяцев [23].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет более 10 лет. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I-III степени (CIN I-III), вульвы (VIN I-III), влагалища (VaIN I-III), анального канала (AIN I-III), полового члена (PIN I-III). Механизм такого развития изучен не достаточно, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают тип ВПЧ, его онкогенный потенциал, а также иммунный статус пациента.

Факторами, способствующими инфицированию ПВИ и развитию заболеваний, признаются раннее начало половой жизни (увеличивает риск инфицирования в 22 раза), частая смена половых партнеров, частые роды и аборт, сопутствующая урогенитальная инфекция и нарушения биоценоза влагалища, курение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность и гормональные факторы [23].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления хронической ПВИ многообразны и одинаково актуальны как для женщин, так и для мужчин. В последние годы появляется все больше сведений об этиологической роли ВПЧ в развитии рака гортани, ротоглотки, и даже легких.

### *Рак шейки матки*

Злокачественное новообразование шейки матки (карцинома и аденокарцинома) или собственно РШМ традиционно занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно более 250 тыс. женщин во всем мире умирает от РШМ [1, 14, 24-26].

В Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности (17,7%) среди злокачественных новообразований после рака молочной железы (20,4%), 1-е место - в структуре смертности среди женщин самого активного и трудоспособного возраста до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [14]. В структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин в возрасте до 29 лет РШМ принадлежит одна из лидирующих позиций (9,8%) после злокачественных образований кроветворной и лимфатической (31,4%) систем, а также головного и спинного мозга (18,5%). При этом для женщин возрастной группы 30-39 лет РШМ (22,8%) является основной причиной смертности, а рак молочной железы (19,8%), лимфатической и кроветворной системы (9,4%) - занимают второе и третье места, соответственно [24]. РШМ сокращает жизнь женщины примерно на 24 года.

По данным ВОЗ, в РФ по сравнению с другими развитыми странами, заболеваемость РШМ остаётся довольно высокой – 16,7:100 тыс. женского населения. Заболеваемость постоянно растет и за последние 10 лет (с 2004 по 2014 гг.) увеличилась на 23,8% [24]. В частности, распространенность РШМ в России увеличилась со 110,3 в 2004 г. до 118,6 на 100 тыс. населения. Немаловажными показателями, характеризующими запущенность РШМ и качество лечения, являются удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии) и летальность в течение года с момента установления диагноза. В 2014 г. было выявлено 15 840 новых случаев РШМ, из которых всего у 32,7% больных - при профилактическом осмотре. У 62,3% женщин установлена I-II стадия заболевания, у 26,2% - III и у 9,2% - IV стадия РШМ, что привело к высокому уровню летальности на первом году с момента выявления, который составил 16,3%., В 2015 г. доля пациентов с III–IV стадией опухолевого процесса и летальность на первом году установления диагноза оставались на достаточно высоком уровне: 34,6% и 15,2%, соответственно [27]. Абсолютное число больных РШМ в стадии *in situ* в России увеличилось с 1951 в 2004 г. до 4418 в 2014 г. Ежегодно более 6 000 женщин в России умирают от РШМ. В структуре инвалидности 83% случаев в онкогинекологии приходится на РШМ [28]. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению данной

патологии, высокий процент запущенных случаев и, как следствие, этого рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста является мировой проблемой, захватывая наиболее активную, социально значимую часть женского населения [29]. Помимо этого, данная патология на 10% повышает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и преждевременного разрыва плодных оболочек, что в масштабах страны приносит значительный урон и демографической ситуации [30].

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 месяцев – 3 лет может привести к развитию CIN средней (II) или тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10 – 15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиваться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием РШМ составляет 20 лет. В целом, персистирующая ПВИ заканчивается раком лишь в 1,5% случаев [9]. В 2014 г. РШМ стал причиной смертности у 119 девушек в возрасте до 24 лет [24].

#### ***Анальный рак***

Заболеваемость анальным раком в общей популяции растет как среди мужчин, так и женщин, особенно в развитых странах; этот рост составляет примерно 2% в год [14, 25, 26, 31]. Во всем мире ежегодно насчитывается около 27 000 новых случаев [14]. При этом около 60% всей заболеваемости анальным раком приходится на долю женщин и примерно 40% - на долю мужчин. В отличие от РШМ, при котором инфицирование ВПЧ 16 составляет чуть более 60%, в отношении рака анального канала персистенция ВПЧ 16 может привести более чем к 70% случаев заболевания. В некоторых группах заболеваемость анальным раком регистрируется значительно чаще (ВИЧ-инфицированные, мужчины-гомосексуалисты) [14, 32, 33].

#### ***Рак вульвы и влагалища***

В структуре злокачественной онкогинекологической патологии рак вульвы и влагалища составляет около 3–7%, уступая по частоте встречаемости РШМ. Чаще эти онкологические заболевания развиваются у женщин 65–75 лет; в репродуктивном возрасте диагностируются редко. В 2014 г. в РФ было зарегистрировано 1 852 впервые выявленных случая рака вульвы и 458 случая рака влагалища [24].

#### ***Орофарингеальный рак***

Орофарингеальный рак объединяет онкологические заболевания нескольких локализаций: ротовой полости, ротоглотки, гортани, головы и шеи. Большинство онкологических заболеваний полости рта связаны с употреблением алкоголя и курением; однако, существует подгруппа онкологических заболеваний полости рта, связанных с ПВИ и сексуальным поведением, ассоциированным с заражением данной инфекцией. ВПЧ-ассоциированные злокачественные заболевания обычно возникают в ротоглотке, в частности, в миндалинах, наиболее высокая заболеваемость характерна для мужской популяции. Частота их возникновения возрастает среди населения в целом в отличие от случаев рака полости рта, связанных с курением и алкоголем, которые идут на убыль [34, 35]. В России в 2014 г. зарегистрировано 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки и 2445 случаев рака ротоглотки [24].

### ***Рак полового члена***

Рак полового члена у мужчин встречается достаточно редко, в возрасте 50-70 лет. Уровень заболеваемости тесно коррелирует с заболеваемостью РШМ [14]. В России ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, большая часть из которых встречается у мужчин старше 60 лет. Заболеваемость составляет в среднем около 3 на 100 тыс. населения. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16 типа [36].

### ***Аногенитальные бородавки***

Аногенитальные бородавки (АБ) - наиболее частое клиническое проявление ПВИ низкого онкогенного риска. ВПЧ 6 и 11 типа являются причиной 99,8% случаев аногенитальных бородавок [7, 8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире отмечается более 42 млн. случаев аногенитальных кондилом. Среднее время между инфицированием и развитием АБ составляет 11-12 месяцев у мужчин и 5-6 месяцев у молодых женщин [37]. В редких случаях они могут прогрессировать до малигнизации (опухоль Бушке-Левенштейна). В России АБ занимают до 65% в структуре инфекций, передающихся половым путем, среди лиц от 18 до 29 лет. В частности, показатель заболеваемости АБ в 2012 г. составил 26,0 случаев на 100 тыс. населения [38]. В среднем, распространенность аногенитальных кондилом, установленная по результатам всероссийского исследования, как у женщин, так и у мужчин в возрасте 18-60 лет составила 9,2%. Максимальная распространенность отмечалась у молодых женщин 18-24 лет и достигала 14,5%. В некоторых регионах России АБ занимают одну из лидирующих позиций в общей структуре ИППП. В частности, за период 2009 - 2013 гг. в РФ, Центральном ФО и особенно в г. Москве доля АБ в возросла – с 9,1 до 9,78% в РФ; с 11,7 до 13,8% в Центральном ФО и с 22,1 до 26,4% в г. Москве [39]. В других регионах, например, в Санкт-Петербурге показатели заболеваемости превышали уровни по стране в целом в 1,4–2,3 раза [40]. Специфической терапии для лечения АБ, ассоциированных с ВПЧ, не существует. Методы криодеструкции и хирургического удаления эффективны, но при наличии ПВИ, не предупреждают развитие рецидивов. Препараты с иммуномодулирующей активностью также обладают ограниченной эффективностью.

### ***Рецидивирующий респираторный папилломатоз***

ВПЧ 6 и 11 типов могут также вызывать редкое состояние, известное, как рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП), при котором бородавки формируются в гортани (на голосовых связках) или других частях дыхательных путей. РРП наблюдается в основном у детей в возрасте младше 5 лет (ювенильный РРП) или у лиц на третьем десятке жизни (взрослый РРП). Женщины с генитальной ПВИ могут передать вирус младенцу во время родов. Результатом инфицирования является рост бородавок в гортани, в связи с чем, дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам для их удаления. РРП может привести к обструкции дыхательных путей, вплоть до летального исхода [41-43].

## **ДИАГНОСТИКА**

Изменения эпителия шейки матки, вызванные ВПЧ, могут быть выявлены цитологическим методом микроскопии смещенных клеток с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) или с использованием системы CytoScreen (Италия). Преимущественно цитологическое исследование или оба метода одновременно используются во многих

странах при проведении скрининга на РШМ и последующего диагностического наблюдения [9]. Однако возможны ложно-негативные результаты (чувствительность Пап-теста, по данным мета-анализа,  $\geq 60\%$ ). Особенно часто при цервикальном скрининге пропускается аденокарцинома шейки матки. Для остальных ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рак анального канала, вульвы, влагалища) не существует разработанных методик для скрининга. Хроническую ПВИ можно диагностировать путем проведения повторного тестирования на определение ДНК ВПЧ. Аногенитальные бородавки диагностируются путем визуального осмотра, в том числе с использованием аноскопа.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

В довакцинальную эпоху единственным и наиболее эффективным методом профилактики РШМ считалось регулярное гинекологическое обследование и взятие мазка Папаниколау. Однако охват профилактическими программами, а также чувствительность используемых диагностических процедур, широко варьируют в различных регионах России и зачастую признаются экспертами не эффективными. Кроме того, данный метод профилактики лишь вторичный и не предупреждает инфицирования возбудителем инфекции. Достоверных доказательств снижения риска инфицирования шейки матки ВПЧ путем использования барьерных методов контрацепции в настоящее время нет.

Следует отметить, что на сегодняшний день нет разработанных методик скрининга для раннего выявления неоплазий вульвы, влагалища, анального канала. Единственным способом предупреждения этих заболеваний остается активная первичная профилактика ПВИ вакцинация.

## **Специфическая профилактика**

ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, и рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации – **уровень доказательности 1А** [1, 9, 10].

По данным ВОЗ на март 2017 г., вакцинация против ВПЧ была внедрена в национальные программы иммунизации для девочек в 74 странах мира и в 11 странах и для девочек, и для мальчиков [1, 44].

### **Характеристика вакцин**

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в мире зарегистрированы 3 вакцины:

- двухвалентная (Церварикс, ГлаксоСмитКляйн Байлоджиалз с.а., Бельгия),
- четырехвалентная (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды),
- девятивалентная (Гардасил 9, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

В России сертифицированы 2 вакцины - двухвалентная (Церварикс) и четырехвалентная (Гардасил).

Вакцины содержат вирусоподобные частицы (VLP - Virus-like particles), искусственно созданные путем синтеза белков, подобных поздним белкам L1 ВПЧ, в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.).

Искусственно синтезированные с использованием рекомбинантной технологии L1 белки обладают способностью собираться в пустые капсиды (VLP), воспроизводящие внешнюю структуру ВПЧ. Вакцины получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК а, следовательно, не могут стать причиной инфицирования. Добавление адъюванта повышает презентативность VLP для иммунной системы, успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител.

По данным позиционной статьи ВОЗ, при 3-х дозовой схеме введения имеющиеся вакцины против ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту. А именно, обе вакцины индуцируют формирование нейтрализующих антител (серопозитивность > 50%) в отношении ВПЧ-31, 33, 45 и 52 типов. Однако клиническое значение и продолжительность такой перекрестной защиты не установлены и не учитываются в показаниях к вакцинации [1].

Согласно ведущей позиции ВОЗ, вакцинация против ПВИ должна безотлагательно внедряться в национальные программы иммунизации всех стран. Основной целевой группой рассматриваются девочки от 9-10 лет до 13 лет (включительно) без выделения приоритетных групп риска и необходимостью достижения высокого охвата прививками [1, 9, 10]. Курс вакцинации рекомендуется провести до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ [34], однако вакцинация эффективна и в старшем возрасте. Возможно введение вакцины против ВПЧ-инфекции одновременно с другими прививками рутинного графика иммунизации в рамках программ школьного здравоохранения [1].

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации (СП 3.3.2342-08), Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок» №125н от 21.03.2014), а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов. Прививки должны выполняться в условиях прививочного кабинета. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 минут.

**Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Гардасил (ЛС-002293 -12.03.2015)**

*Состав:* содержит белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг), полученные с использованием культуры дрожжевых клеток, адъювант – аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия борат. *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

*Форма выпуска:* флакон с 1 дозой (0,5 мл) вакцины и одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины.

*Назначение вакцины:* Профилактика у девочек и женщин рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; АБ, вызванных

ВПЧ 6 и 11 типов; а также CIN 1-3 степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*, VaIN, VIN, AIN 1-3 степени, обусловленных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Профилактика у мальчиков и мужчин рака анального канала, обусловленного ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; АБ, вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний и AIN 1-3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов.

*Возраст проведения вакцинации:* девочки и женщины от 9 до 45 лет, мальчики и мужчины от 9 до 26 лет.

*Способ введения:* внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

*Схема введения:* рекомендуемый курс вакцинации проводится по стандартной схеме, состоящей из 3-х доз: 0-2-6 месяцев. Допускается ускоренная схема, при которой вторая доза вводится через 1 месяц, а третья – через 3 месяца после второй прививки. Курс считается завершенным даже при нарушении интервалов между прививками, если полный курс иммунизации был проведен в течение 1 года.

Альтернативная 2-дозовая схема – 0-6 месяцев - допускается у лиц в возрасте от 9 до 13 лет включительно. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, следует ввести третью дозу. Необходимость ревакцинации не установлена. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми [10].

Четырехвалентная вакцина также обеспечивает защиту у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от заболеваний, вызванных не вакцинными типами ВПЧ. Анамнестический вторичный иммунный ответ регистрировался у женщин через 5 лет после завершения курса вакцинации.

**Двухвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Церварикс (ЛСР-006423/08 - 26.02.2015)**

*Состав:* содержит белок L1 типов ВПЧ 16 и 18 по 20 мкг, полученные с использованием рекомбинантных бакуловирусов на культуре клеток *Trichoplusia ni*, адъювант AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-О-дезацил-4-монофосфорил липида А. Вспомогательные вещества: алюминия 0,5 мг, 0,624 мг дигидрофосфата дигидрат). *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

*Форма выпуска:* одноразовый шприц-доза с 1 дозой вакцины (0,5 мл).

*Назначение вакцины:* профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска.

*Возраст проведения вакцинации:* девочки и женщины от 9 до 45 лет, мальчики и юноши от 10 до 18 лет.

*Способ введения:* внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча.

*Схема введения:* Выбор схемы зависит от возраста вакцинируемой. Стандартный курс вакцинации – 0-1-6 месяцев. При необходимости изменения графика вторая доза может быть выполнена через 1-2,5 месяца после введения первой дозы, а третья доза – через 5-12 месяцев после введения первой дозы вакцины. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Иммунизация девочек от 9 до 14 лет включительно, мальчиков от 10 до 14 лет включительно проводится по двухдозовой схеме, вторую дозу вводят через 5-13 месяцев



после введения первой дозы вакцины. Если девочке/мальчику данного возраста вторая доза была введена ранее, чем через 5 месяцев после первой, третья доза должна быть введена обязательно в соответствие со стандартной схемой иммунизации.

Таблица 2.  
Рекомендации по вакцинации против ПВИ

Схемы введения Вакцина Против ВПЧ	Двухвалентная вакцина	Четырехвалентная вакцина
Стандартная схема	Девушки/Женщины от 15 до 45 лет – <b>3 дозы</b> (0-1-6 мес) Мальчики/Юноши от 15 до 18 лет – <b>3 дозы</b> (0-1-6 мес)	Девушки/Женщины от 14 до 45 лет – <b>3 дозы</b> (0-2-6 мес) Юноши/Мужчины от 14 до 26 лет – <b>3 дозы</b> (0-2-6 мес)
Альтернативная схема (подростки)	Девочки с 9 до 14 лет (включительно) и мальчики от 10 до 14 лет (включительно) - <b>2 дозы</b> (0-6 мес)	Девочки и мальчики с 9 до 13 лет (включительно) – <b>2 дозы</b> (0-6 мес)
Ускоренная схема	-	<b>3 дозы</b> (0-1-4 мес)

### Противопоказания к проведению вакцинации

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины; развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1-2 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до её завершения. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Прерывание беременности, в случае случайно проведенной вакцинации в этот период не показано. Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации против ВПЧ. Применение двухвалентной вакцины в период грудного вскармливания возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра.

Клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности двухвалентной вакцины против ПВИ среди лиц серопозитивных в отношении ВПЧ-16 и 18 типов, у которых при цитологическом исследовании не обнаружены признаки интраэпителиального поражения, но выявляются только атипичные плоские клетки неясного генеза.

### **Продолжительность защиты**

Титр антител после трехдозовой схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет.

Защитные титры антител после полного курса иммунизации четырехвалентной вакцины сохраняются до 9,9 лет [45], и хотя их уровень через 4 года снижается, клинический эффект – не меняется. Для двухвалентной вакцины показана сохранность титров до 10 лет [1], в титрах более высоких, чем после четырехвалентной вакцины. Однако клиническое значение данных результатов остается неясным, поскольку корреляция уровня серологических показателей со степенью клинической эффективности вакцинации не определена [1]. Клиническая эффективность четырехвалентной вакцины в отношении профилактики онкозаболеваний шейки матки и половых органов, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов, среди привитых по стандартной 3-кратной схеме подростков проанализирована в течение 10 лет [46], эффективность бивалентной вакцины – на протяжении 9,4 лет [47].

### **Эффективность вакцин против ВПЧ**

Вакцины против ПВИ были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической эффективности среди молодых и взрослых женщин, частично у юношей 10-18 лет, а в отношении четырехвалентной вакцины – также и среди молодых и взрослых мужчин. Эффективность вакцин против ВПЧ у изначально неинфицированных лиц выше, чем у ВПЧ-положительных или лиц, имевших ВПЧ-инфекцию в анамнезе.

Эффективность вакцин против ВПЧ была оценена с помощью множества конечных точек, которые включают ВПЧ-ассоциированные заболевания и хроническую ПВИ. Первичной конечной точкой в III фазе клинических испытаний на женщинах было снижение случаев CIN II-III или AIS, ассоциированных с 16 и 18 типом ВПЧ. Эти конечные точки служили в качестве суррогатного маркера для РШМ. Исследования с использованием инвазивного РШМ в качестве конечной точки не представляются возможным по этическим и временным соображениям. Время от инфицирования ВПЧ и развитием рака может превышать 15-20 лет. По аналогичному принципу были выбраны VaIN, VIN, AIN в качестве суррогатных конечных точек (II-III) в различных исследованиях.

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ и их практическое воздействие со временем продолжает расти [48-52], хотя, возможно, в полной мере эффект реализации этих программ отразится на показателях рака органов половой системы лишь через несколько десятков лет. Сокращение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и частота возникновения остроконечных кондилом являются первыми показателями эффективности для четырехвалентной вакцины против ВПЧ, при этом средне- и долгосрочными индикаторами эффективности иммунизации для обеих вакцин считаются снижение частоты диспластических поражений тяжелой степени и раковых заболеваний. При этом исключительно важное значение имеет охват вакцинацией.

По данным клинических исследований, эффективность **четырёхвалентной вакцины** против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также АБ у изначально неинфицированных лиц составила 98-100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, CIN любой степени или

аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%. У юношей и мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ предотвращала наружные генитальные поражения, АБ и перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса I–III степени, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов, в 90,6% случаев, а также АIN I–III степени в 77,5% случаев.

Несмотря на низкий охват вакцинацией в США (в 2010 г. только 32% девушек в возрасте 13–17 лет были привиты четырехвалентной вакциной против ПВИ), распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, по данным анализов мазков из шейки матки и влагалища у девушек 14–19 лет снизилась с 11,5% в 2003–2006 гг. (до вакцинальной эпохи) до 5,1% в 2007–2010 гг. (вакцинальная эра) ( $p < 0,001$ ).

Исследования эффективности вакцины показали, что среди ВПЧ-наивных людей четырехвалентная вакцина демонстрирует почти 100% защиту от АБ, ассоциированных с ВПЧ 6 и ВПЧ 11, а также эффективность около 83% в отношении всех АБ независимо от причинно значимого типа ВПЧ [1]. В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в программу массовой вакцинации заболеваемость АБ за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года, и на 73% у молодых женщин до 30 лет. Учитывая данные высокой эффективности вакцинации, было принято решение о расширении программы с учетом включения мальчиков. Результатом данной программы в перспективе может стать полная ликвидация АБ в популяции в результате циркуляции патогенных вакцинных штаммов в обществе [48]. Проведенный в австралийском штате Виктория ретроспективный анализ результатов обследования состояния слизистой шейки матки за период с 2007 г. по 2011 гг. среди 24 871 вакцинированных и 14 085 не вакцинированных женщин, возраст которых на момент вакцинации составлял от 12 до 17 лет, показал, что иммунизация значительно снизила риск возникновения CIN II–III. У вакцинированных девушек, получивших по три дозы четырехвалентной вакцины против ВПЧ ( $n = 21\ 151$ ), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался достоверно (на 39%) ниже в сравнении с не привитыми [48]. В ходе другого ретроспективного когортного исследования женщин в возрасте 11–27 лет на момент начала программы вакцинации в 2007 г., прошедших первое обследование состояния шейки матки в период с 2007 г. по 2011 г. в австралийском штате Квинсленд ( $n = 108\ 353$ ), было выявлено, что полный курс трехдозовой вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ (по сравнению с результатами в контрольной группе не вакцинированных пациенток) обеспечивал защиту от CIN II–III на уровне 46% [49].

По данным проведенного в Швеции популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн. девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживающих в Швеции с 2006 г. по 2010 г., эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по три дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста [53].

Первые результаты вакцинации были получены и в России. В частности, Московская область стала одним из субъектов РФ, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек до 17 лет четырехвалентной вакциной против ВПЧ за 4 года (2008–2012 гг.) отмечено снижение случаев АБ на 42% по сравнению с периодом до вакцинации [54].

Профилактическая эффективность **двухвалентной вакцины** против ПВИ в популяции исходно неинфицированных женщин 15-25 лет в отношении персистирующей ПВИ 16 и 18 типа составила 98% и 97% соответственно; в отношении CIN I-III, обусловленных вакцинными штаммами, составила 100%; поражения VIN, VaIN, вызванных ВПЧ 16, 18 типов, - более 75%. В смешанной популяции, среди которых оказалось 26% исходно инфицированных разными типами ВПЧ, двухвалентная вакцина предотвращала персистирующую ПВИ, обусловленную вакцинными штаммами, более чем в 94% случаев, поражения CIN I-II – более чем в 98% случаев. Кроме этого, двухвалентная вакцина обеспечивала защиту против инфицирования и предраковых состояний, обусловленных родственными генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68): 54% защита в отношении CIN II в популяции исходно неинфицированных женщин; в отношении CIN II и CIN III у женщин, серонегативных по 14 онкогенным типам, составила 65% и более 93% соответственно.

В результате двойного слепого рандомизированного клинического исследования, проведенного у женщин старше 26 лет, установлена эффективность вакцинации двухвалентной вакциной против персистирующей ПВИ в комбинации с CIN I в размере 81% и более.

По результатам проведенных недавно исследований, иммуногенность двухвалентной папилломавирусной вакцины у юношей 10-18 лет свидетельствует о сопоставимой таковой у мужчин и женщин [1].

#### **Экономическая эффективность**

Глобальный анализ рентабельности вакцин против ВПЧ свидетельствует о том, что вакцинация девочек-подростков является, наиболее экономически эффективным средством в сравнение с избирательной вакцинацией или иммунизацией других целевых групп населения, особенно в условиях ограниченных ресурсов, когда альтернативные методы РШМ и меры контроля заболеваемости часто имеют ограниченный охват [1].

Экономическая эффективность вакцинации прямо пропорциональна охвату вакцинированных. Рекомендуемый ВОЗ охват вакцинацией составляет 70% и более от возрастной когорты [1].

Таким образом, рекомендация иммунизации женщин против ПВИ имеет на сегодняшний день **уровень доказательности 1А**; рекомендация вакцинации мужчин против ПВИ обладает **уровнем доказательности 1В**.

## **Вакцинация групп риска**

### **Вакцинация пациентов с нарушениями иммунной системы**

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие иммунодепрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксичные препараты, антимаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта или других причин защитный эффект может быть снижен.

### **Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц**

Озабоченность относительно безопасности или сниженной эффективности вакцинации у ВИЧ-инфицированных женщин не должна быть причиной отсрочки начала

вакцинации против ПВИ. Тестирование на ВИЧ не должно быть условием проведения плановой вакцинации против ВПЧ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов применение обеих вакцин против ПВИ по стандартной 3-х дозовой схеме приводит к положительной сероконверсии [1].

#### **Вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями.**

Хронические заболевания вне обострения не должны служить противопоказанием к вакцинации пациентов.

#### **Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами**

Четырехвалентную вакцину против ПВИ можно вводить в один день (в другой рекомендованный участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, с менингококковой конъюгированной вакциной, с инактивированной вакциной против полиомиелита и бесклеточной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ может применяться одновременно с такими вакцинами как инактивированная вакцина против полиомиелита, вакцина против гепатита А, рекомбинантная вакцина против гепатита В с условием введения в разные участки тела и разными шприцами.

В отчете ВОЗ, посвященном вакцинам против ПВИ, указывается на возможность одновременного их введения с любыми живыми и инактивированными вакцинами с условием введения разными шприцами в разные участки тела [9].

### **Поствакцинальные реакции**

*Определение частоты побочных реакций проводилось следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).*

Нежелательные реакции, которые наблюдались в связи с введением четырехвалентной вакцины в 1% случаев и чаще, чем у лиц, которым вводили плацебо, были легкой степени тяжести; кроме того встречались:

- очень часто - покраснение, боль и припухлость
- часто - боль в конечностях, пирексия, зуд, гематома
- очень редко - бронхоспазм.

За период пострегистрационного применения есть данные о развитии таких явлений как флегмона, бронхоспазм и крапивница, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головная боль, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, головокружение, острый первичный идиопатический полирадикулоневрит, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок (иногда сопровождавшийся тонико-клоническими судорогами); реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилactoидные реакции, бронхоспазм и крапивница. Однако, достоверно оценить частоту перечисленных нежелательных явлений и связь с прививкой не представляется возможным.

В поствакцинальном периоде после введения двухвалентной вакцины отмечались:

- часто - головная боль, миалгия, артралгия, зуд, сыпь, крапивница, астения, лихорадка >38<sup>0</sup>С, тошнота, рвота, диарея, боли в области живота;
- нечасто - лимфоаденопатия, головокружение, уплотнение в месте введения вакцины;
- редко - синкопе, вегетососудистые реакции, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями, аллергические реакции, включая отек Квинке и анафилаксию.

**Никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции [55, 56].**

Своевременное и тщательное расследование любых потенциально связанных случаев серьезных неблагоприятных событий, возникших в поствакцинальном периоде, также служит для поддержания доверия к программам иммунизации [1].

**Следует напоминать женщинам о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.**

**Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.**

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 12 May 2017, 92th Year, No 19, 2017, 92, 241-268.
2. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 (<http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed September 2014).
3. Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30S: F55-F70.
4. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papilloma-virus types in head and neck squamous cell carcinomas world-wide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(2):467-75.
5. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S3/11–25.
6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030-44
7. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805-14.
8. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 3):S3/35-41.
9. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ. 10 APRIL 2009, 84th YEAR. No. 15, 2009, 84, 117–132.

10. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014, № 43, 2014,89, 465-492.
11. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // Медицинский совет. — 2016. — № 12 — С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, Khlebkova YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. Medical Council. 2016;(12): 120–125. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701x-2016-12-120-125.
12. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214109X(16)30143-7.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. Available online at: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed on 12 Jan 2017.
15. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124:1251-7.
16. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Блатова О.Л. и др. Использование технологии ПЦР в реальном времени для выявления и дифференциации вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 7. С. 42 – 44.
17. Евстигнеева Н.П. Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2007.
18. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D. et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol*. 2011. V. 35 (2). P. 160 – 164.
19. Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Романюк Т.Н. и др. Оценка частоты выявления ИППП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди девушек-подростков Московской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011. № 6. С. 35 – 41
20. Лялина Л.В. Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями, и развитие системы эпидемиологического надзора: Автореф. диссертации докт. мед. наук. – СПб, 2005.
21. Шаргородская А.В., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н. и др. Об особенностях передачи папилломавирусной инфекции. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011. № 1. С. 335 – 338.
22. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–265.
23. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей/ под ред. Г.Т.Сухих и В.Н. Прилепской. – 3-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2012. – 192 с.

24. Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой В.Г., ФГБУ «МНИОИ им. Герцена». Москва. 2016 г.
25. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101:281–8.
26. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER 9 registries. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
27. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. — 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ).]
28. Свирская С.В., Егорова А.Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — № 3 — С. 3–8. [Svirskaja SV, Egorova AT. Up-to-date morbidity and disability of women with cervical cancer. Siberian medical review. 2011;(3):3–8. (In Russ).]
29. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489–498. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68181-6.
30. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102 (5 Pt 1):1058–1062. doi: 10.1097/00006250-200311000-00031.
20. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1251–1257. doi: 10.1002/ijc.24097.
31. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270-80.
32. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3–13.
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. ФГБУ «МНИОИ им.Герцена». Москва. 2013 г.
34. Jo S, Juhasz A, Zhang K, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2009; 29:1467–74.
35. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:39.
36. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31:744–54.
37. Кубанова А.А., Кубанов А.А и соавт. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; (5): 21—39.
38. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2005;16(4):306–316.
39. Ленкин С.Г. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, по возрастным характеристикам. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015; № 3. Доступно по адресу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19347> Доступ 20.12.2016.



40. Лялина Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4(2):181-6.
41. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>).
42. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections *Indian J Sex Transm Dis*. 2009;30(2):71–78.
43. Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*. 1999;189:12–19.
44. D. Scott LaMontagne. The state of HPV vaccination in the world. Building Trust, Managing Risk: Vaccine Confidence and Human Papillomavirus Vaccination. 7 June 2017.
45. Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.
46. Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Available at <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed February 2017.
47. Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.
48. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case–control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458.
49. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papilloma-virus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health*. 2012;102(5):833-5.
50. Delere Y, Remschmidt C, Leuschner J, et al. Human papillo-mavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):87.
51. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health*. 2013;103(8):1428-35.
52. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.
53. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7):469-74.
54. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В и соавт. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015 (3):9-14.
55. Pedro L. Moro. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil®) in pregnancy: Adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2013. *Vaccine*. 33 (2015) 519–522
56. Mary A.Goss et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 33 (2015); 3422-3428.