

Онкопрофилактика в гинекологии

Сегодня достоверно известно, что инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), связана с развитием некоторых видов рака органов репродуктивной системы у женщин. Обсуждению вопросов профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, прежде всего рака шейки матки, с помощью вакцинации была посвящена пленарная секция, организованная в рамках XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21 января 2022 г.).

Научно-доказательная база эффективности вакцинации в предотвращении ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний

Как отметил Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий отделом клинической эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», президент Противоракового общества России, рак шейки матки (РШМ) относится к злокачественным опухолям, которые можно ликвидировать. Не случайно на 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 17 ноября 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о начале реализации стратегии по элиминации РШМ.

В Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2030 гг. вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининг на РШМ отнесены к мероприятиям, реализация которых оптимальна по затратам. К 2030 г. все страны должны добиться снижения показателя заболеваемости до четырех случаев на 100 тыс. женщин¹. Для успешного продвижения по пути ликвидации РШМ предлагается достиг-

нуть охвата вакцинацией против ВПЧ 90% девочек к 15 годам и популяционным скринингом 70% женщин в возрасте 35 лет и повторно в возрасте 45 лет, а также лечением 90% женщин с предраковыми поражениями шейки матки и инвазивным раком.

В России зарегистрированы и используются две вакцины против ВПЧ – двухвалентная (против 16-го и 18-го типов) и четырехвалентная (против 6, 11, 16, 18-го типов). Эффективность и безопасность вакцинации против ВПЧ доказаны не только в рандомизированных исследованиях, но и в условиях реальной практики – в тех странах, где вакцинировать подростков начали еще в 2006–2007 гг.² Так, были опубликованы результаты исследования на основании данных финского канцер-регистра³. Показано, что у невакцинированных женщин риск развития РШМ статистически достоверно выше, чем у вакцинированных.

Согласно результатам шведского исследования, в группе вакцинированных риск развития РШМ был на 63% ниже по сравнению с невак-

цинированными. При этом у прошедших вакцинацию в возрасте до 17 лет риск был ниже на 88%⁴.

С момента лицензирования в 2006 г. было использовано свыше 270 млн доз вакцин против ВПЧ. Анализ данных безопасности вакцин, неоднократно проводимый Глобальным комитетом по безопасности вакцин ВОЗ, подтвердил безопасность вакцинации против ВПЧ⁵.

В 2020 г. были опубликованы работы, содержащие прогноз заболеваемости и смертности от РШМ в результате внедрения стратегии ВОЗ до конца XXI в.^{6,7} В них убедительно показано преимущество вакцинации против ВПЧ в комбинации со скринингом в снижении заболеваемости и смертности от РШМ.

В качестве основного метода скрининга на РШМ рекомендуется тестирование на ВПЧ.

В 2016 г. была впервые сформулирована концепция HPV-FASTER (ВПЧ-БЫСТРЕЕ), смысл которой заключается в комбинированном эффекте ВПЧ-скрининга и массовой вакцинации против вируса папилломы человека. Стратегия HPV-FASTER предлагает:

- ✓ продолжить плановую вакцинацию девочек 9–14 лет и увеличить ее охват;

¹ Проект глобальной стратегии по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения, 2020.

² Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol. Rec. 2017; 92 (19): 241–268.

³ Luostarinen T., Apter D., Dillner J., et al. Vaccination protects against HPV-associated cancers. Int. J. Cancer. 2018; 142 (10): 2186–2187.

⁴ Lei J., Ploner A., Elfström K.M., et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (14): 1340–1348.

⁵ Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017. Wkly Epidemiol. Rec. 2017; 92 (28): 393–402.

⁶ Brisson M., Kim J.J., Canfell K., et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020; 395 (10224): 575–590.

⁷ Canfell K., Kim J.J., Brisson M., et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020; 395 (10224): 591–603.

XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

- ✓ расширить приглашение на вакцинацию женщин 25–30 лет;
- ✓ осуществлять ВПЧ-скрининг и вакцинацию против ВПЧ невакцинированным женщинам 25–30 и 40–45 лет независимо от ВПЧ-статуса при их визите на скрининг;
- ✓ вовлекать лиц мужского пола в возрасте 9–14 лет в программы плановой вакцинации с расширением охвата до 26 лет, когда это возможно⁸.

Впоследствии была предложена слегка измененная концепция

EVEN FASTER (ЕЩЕ БЫСТРЕЕ), направленная на ускорение ликвидации РШМ, в рамках которой предлагается определять оптимальные возрастные группы для проведения кампаний по вакцинации и скринингу, а также использовать целевые кампании скрининга вместо долгосрочных программ⁹.

Завершая выступление, профессор Д.Г. Заридзе констатировал, что эффективность вакцинопрофилактики РШМ до-

казана на самом высоком уровне достоверности. Подтверждение тому – представленные научные данные. Оперативное решение вопроса организации массовой вакцинации против ВПЧ подростков обоего пола в возрасте 9–14 лет и скрининга, основанного на ВПЧ-тестировании, женщин в 35 и 45 лет позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ и ряда других форм рака, ассоциированных с ВПЧ.

Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от РШМ в России и мире

ВПЧ-инфекция широко распространена во всем мире. По данным, представленным профессором Д.Г. Заридзе, наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции зарегистрирована в странах Карибского бассейна, Восточной Африки и Восточной Европы¹⁰. РШМ занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. В 2020 г. в мире РШМ заболели 604 127 женщин, умерли 341 831.

В России стандартизированный по мировому стандарту показатель заболеваемости (СПЗ) РШМ составил 15,8 на 100 тыс. населения, раком вульвы – 1,14, раком влагалища – 0,35, раком ротоглотки – 0,33 (у женщин) и 2,27 (у мужчин)¹¹. По данным Международного агентства по изучению рака, самая высокая заболеваемость

РШМ в Европе зарегистрирована в канцер-регистре Карелии (СПЗ 31,4)¹². Высокие СПЗ зафиксированы в канцер-регистре Архангельской (17,2) и Челябинской (16,6) областей. Эти три региона России входят в десятку регионов с самой высокой заболеваемостью в Европе. Очень высокая заболеваемость РШМ наблюдается в Республике Тыва (49,0), Магаданской области (41,6), Забайкальском крае (40,6), Республике Бурятия (35,6), Ненецком автономном округе (31,4)¹³.

Заболеваемость РШМ в России возрастает. Резкий перелом в направлении динамики произошел в начале 1990-х гг. Снижение заболеваемости РШМ, которое продолжалось до 1991 г., резко сменилось ростом, темпы которого увеличились в начале 2000-х гг. До начала 1990-х гг. отмечалось и выраженное снижение смертности

от РШМ с дальнейшей стабилизацией и тенденцией к небольшому росту. На фоне снижения смертности от РШМ в США, Великобритании, Франции, Венгрии, Польше и других странах в России тенденция к росту сохраняется¹⁴.

Заболеваемость такими формами ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, как рак вульвы, влагалища, ротоглотки, также увеличивается¹⁴.

Как уже отмечалось, первичная профилактика РШМ предполагает обязательную вакцинацию против ВПЧ в подростковом возрасте. Профессор Д.Г. Заридзе представил собственные данные по прогнозу количества предотвращенных случаев заболеваний и смертей от РШМ в зависимости от вакцинации против ВПЧ девочек, рожденных в 2009–2018, 2019–2028, 2029–2038 гг. По расчетам профессора Д.Г. Заридзе, вакцинация от ВПЧ способна предотвратить значимое количество случаев заболеваемости и смертности от РШМ.

⁸ Robles C., Pavón M.A., Díaz Sanchís M., Bosch X. HPV-FASTER: searching for strategies to serve the cervical cancer elimination campaign in COVID-19 times // www.HPVWorld.com, 183.

⁹ Dillner J., Elfström M., Baussano I. The EVEN FASTER concept for cervical cancer elimination /// www.HPVWorld.com, 182.

¹⁰ Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., et al. 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.

¹¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

¹² Bray F., Colombet M., Mery L., et al. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

¹³ Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

¹⁴ Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России. Вопросы гинекологии. 2020; 66 (4): 325–335.

Бесспорно, РШМ – болезнь относительно молодых женщин, в связи с чем высокая заболеваемость данной патологией отразится на репродуктивном

потенциале нескольких поколений, а следовательно, на демографической структуре России. «Но мы можем избежать этого, если вакцинация про-

тив ВПЧ будет безотлагательно внедрена в практику здравоохранения страны», – подчеркнул профессор Д.Г. Заридзе в заключение.

Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: мировой опыт

Рак шейки матки занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женщин в России¹⁵.

По словам Нины Викторовны ЗАРОЧЕНЦЕВОЙ, д.м.н., профессора РАН, заместителя директора Московского областного НИИ акушерства и гинекологии по науке, актуальность проблемы обусловлена тенденцией к омоложению заболевания. Так, с 1994 по 2014 г. прирост заболеваемости РШМ в группе женщин 15–29 лет достиг 150%, в группе женщин 30–44 лет – 160%. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что женщины репродуктивного возраста становятся наиболее уязвимыми в отношении ВПЧ-инфекции и развития РШМ.

Безусловно, открытие этиологической роли ВПЧ и создание против него в 2006 г. вакцины определили новый подход к решению проблемы ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. Важно, что вакцины против ВПЧ рекомбинантные, то есть не содержат вирусного генетического материала. Эффективность и безопасность четырехвалентной вакцины

против ВПЧ подтверждены в клинических исследованиях и в реальной практике за более чем 20-летний период с момента создания¹⁶.

На сегодняшний день профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована всеми ведущими профессиональными ассоциациями и организациями мира, в том числе России. При этом профилактика должна носить гендерно-нейтральный подход, поскольку не только женщины, но и мужчины также могут быть подвержены ряду ВПЧ-ассоциированных заболеваний¹⁷.

Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в мире. В настоящее время 111 стран включили вакцинацию девочек против ВПЧ в национальные календари прививок, из них 42 страны дополнили программы вакцинацией мальчиков¹⁸. В силу особенности течения вызываемого ВПЧ инфекционного процесса и ассоциированных с ним предраковых и раковых заболеваний эффективность вакцинации оценивается в кратко-, средне- и долгосрочной перспек-

тиве. К краткосрочным результатам относят снижение инфицированности ВПЧ и заболеваемости аногенитальными кондиломами, к промежуточным – снижение частоты предраковых поражений, долгосрочным – снижение заболеваемости и смертности от РШМ, рака анального канала и некоторых других злокачественных новообразований аногенитальной области¹⁹. Максимальный эффект от вакцинации достижим лишь при высоком охвате прививками целевого контингента.

На данный момент опубликованы итоги нескольких национальных программ вакцинации против ВПЧ (Австралия, США, Канада, Швейцария и др.). По оценкам, вакцинация против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов способствовала снижению доли ВПЧ-инфекции, вызванной этими типами вируса, на 34–78%, частоты случаев возникновения аногенитальных бородавок – примерно на 93%, доли предраковых поражений шейки матки – на 5–48%^{20, 21}. Результаты исследования S.K. Kjaer и соавт. показали отсутствие зарегистрированных случаев ВПЧ-ассоциированного рака среди вакцинированных женщин на протяжении последующего 12-летнего наблюдения²².

¹⁵ Bruni L., Albero G., Serrano B., et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Russian Federation. Summary Report 17 June 2019.

¹⁶ Luxembourg A., Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev. Vaccines*. 2017; 16 (11): 1119–1139.

¹⁷ Hartwig S., Syrjänen S., Dominiak-Felden G., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012; 12: 30.

¹⁸ WHO, Introduction of HPV vaccine in the national immunization programme, 2020 https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=

¹⁹ Brotherton J.M.L., Gertig D.M. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: future perspective on global impact. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011; 9 (8): 627–639.

²⁰ Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N., et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63 (4): 519–527.

²¹ Ali H., Donovan B., Wand H., et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032.

²² Kjaer S.K., Nygård M., Dillne J., et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66 (3): 339–345.



XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

Снижение распространенности ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний наблюдалось во многих странах мира и наиболее заметно среди женщин, вакцинированных в молодом возрасте.

В Австралии охват вакцинацией превысил 70%. Эта страна одна из первых в мире в 2007 г. внедрила широкомасштабную национальную программу вакцинации против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов по трехдозовой схеме. В основную когорту вошли девочки 12–13 лет, в наверстывающую – девушки и молодые женщины в возрасте 13–26 лет. Кроме того, в 2013–2014 гг. в программу была включена вакцинация против ВПЧ для мальчиков 12–13 лет с «догоняющей» вакцинацией подростков 14–15 лет²³.

Итогом пятилетней программы вакцинации против ВПЧ в Ав-

стралии стало снижение частоты случаев возникновения аногенитальных бородавок на 93%²¹. Наиболее значимое снижение распространенности генитальных кондилом наблюдалось у женщин и мужчин младше 30 лет. Доля женщин младше 21 года с диагностированными кондиломами снизилась на 92,6%, доля женщин в возрасте 21–30 лет с данным диагнозом – на 72,6%. Доля гетеросексуальных мужчин младше 21 года с диагностированными генитальными кондиломами снизилась на 81,8%, а в возрастной когорте 21–30 лет данный показатель снизился на 51,1%²¹. К 2014 г., через семь лет после начала вакцинации против ВПЧ, у женщин в возрасте 20–24 и 25–29 лет было зарегистрировано сокращение числа случаев предраковых поражений шейки матки на 43 и 17% соответственно. В течение десяти

лет в Австралии частота случаев дисплазии шейки матки низкой степени значительно снизилась у женщин всех возрастов, а частота случаев дисплазии высокой степени – у женщин в возрасте 20–24 лет²³. Австралия может стать первой страной, искоренившей РШМ.

В США зафиксировано значительное снижение заболеваемости плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой среди женщин 15–20 лет, прошедших вакцинацию против ВПЧ²⁴.

Таким образом, эффективность и целесообразность программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствуют о том, что современная медицина располагает возможностями для снижения популяционного риска развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований.

Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: локальные данные

В настоящее время в ряде российских регионов разработаны программы первичной профилактики ВПЧ-инфекции. Как отметила профессор Н.В. Зароченцева, Московская область стала первым регионом, где была принята программа по вакцинопрофилактике онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (2008–2020). С 2008 г. по сегодняшний день в 30 районах Московской области против ВПЧ вакцинированы свыше 28 тыс. девочек-подростков.

Прежде всего в программу вакцинации были включены девочки-подростки 12–13 лет. Вакцинация проводится в школе при

наличии подписанного родителями информированного согласия. С 2010 г. вакцинация против ВПЧ предоставляется социально незащищенным девочкам-подросткам 12–17 лет, а с 2012 г. реализуется наверстывающая вакцинация подростков до 18 лет по желанию.

Сексуально активные девочки-подростки – самая уязвимая группа по инфицированности ВПЧ. При обследовании было выявлено, что треть из 700 опрошенных девочек-подростков 14–17 лет имели сексуальные отношения. Среди сексуально активных девочек-подростков инфицированность ВПЧ высокого онкогенного риска достигала 50,5%, из них

19,8% были инфицированы ВПЧ 16-го и 18-го типов, 2,8% – ВПЧ 6-го и 11-го типов²⁵.

Одним из актуальных вопросов проведения вакцинации является оценка ее эффективности. В тех регионах, где осуществляются программы вакцинации против ВПЧ, отмечается постепенное снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами. В Московской области этот показатель снизился с 127,2 на 100 тыс. девочек-подростков в 2009 г. до 3,4 на 100 тыс. в 2020 г.

К 2020 г. в Московской области наметилась положительная тенденция по снижению заболеваемости женского населения ВПЧ-ассоциированным раком, в частности РШМ (18,0), раком вульвы (1,7) и раком влагалища (0,3). Создан и ведется регистр вакцинированных в Московской области.

²³ Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A., et al. The impact of 10 years of Human Papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018; 23 (41): 1700737.

²⁴ Mix J.M., Van Dyne E.A., Saraiya M., et al. Assessing impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence among women aged 15–29 years in the United States, 1999–2017: an ecologic study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2021; 30 (1): 30–37.

²⁵ Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков. Информационно-методическое письмо. М., 2010.

Профессор Н.В. Зароченцева отметила, что сложности в проведении вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции зачастую связаны с недостаточностью информирования общества о самой инфекции и ее последствиях. Проведенный опрос девочек-подростков и их родителей выявил у них низкую информированность по вопросам, касающимся ВПЧ и его канцерогенности, и непонимание среди родителей важности вакцинации: только 48% матерей были готовы дать согласие на вакцинацию своих дочерей, но только 25% – на вакцинацию дочерей в возрасте 12–13 лет²⁵. Было также уделено внимание изучению влияния вакцинации на фертильность девочек и течение последующей беременности. Оценивались особенности течения беременности и ее исходов у женщин, ранее

вакцинированных против ВПЧ²⁶. Установлено, что ВПЧ-негативные беременные, вакцинированные ранее – до беременности, имели гораздо меньше осложнений беременности и родов по сравнению с невакцинированными ВПЧ-позитивными. В другом исследовании оценивали гинекологическую заболеваемость девочек 10–17 лет за 12-летний период проведения программы вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области²⁷. Полученные результаты продемонстрировали не только хорошую эффективность, но и безопасность вакцинации против ВПЧ: сравнительная оценка не выявила различий в частоте нарушений менструальной функции между вакцинированными и невакцинированными девочками-подростками.

Проведенный фармакоэкономический анализ эффективности квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний позволил сделать вывод, что вакцинация квадριвалентной вакциной Гардасил® (Gardasil) при максимальном охвате девочек-подростков снизит финансовое бремя в масштабах нашей страны на 24,2 млрд руб.²⁸ Объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных ВПЧ-инфицированием, при вакцинации четырехвалентной вакциной снизится на 64%²⁹. В заключение профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что массовая вакцинация подростков против ВПЧ в сочетании со скрининговыми мероприятиями могут стать основными элементами комплексной стратегии предотвращения РШМ и ряда других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Предраковые поражения и рак шейки матки. Стратегия предупреждения

Ежегодно в мире регистрируется свыше полумиллиона новых случаев РШМ и миллионы случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN)³⁰. Галина Николаевна МИНКИНА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медицинского университета им. А.И. Евдокимова, опираясь на данные Кокрейнов-

ского обзора, констатировала, что женщины с CIN имеют более высокий риск недоношенности, а эксцизионное и аблационное лечение еще больше повышает этот риск³¹. В популяционном исследовании на базе голландского регистра патологий и перинатальной базы данных наблюдалась сильная корреляция между преждевременными родами и объемом иссеченной цервикальной ткани $\geq 0,5 \text{ см}^3$ не-

зависимо от тяжести CIN³². При этом частота преждевременных родов в группе с пролеченным заболеванием шейки матки была почти в два раза выше по сравнению с контрольной группой (9,5 против 4,8%), а в группе с множественным лечением – примерно в три раза выше, чем в контрольной группе (15,6 против 4,8%).

В шведском ретроспективном популяционном исследовании показано, что инфекция ВПЧ незадолго до или во время беременности связана с повышенным риском преждевременных родов,

²⁶ Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Зароченцева Н.В. и др. Особенности течения беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломавирусной инфекции. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 146–154.

²⁷ Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. Доктор. Ру. 2021; 20 (8): 23–27.

²⁸ Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский совет. 2016; 19: 103–108.

²⁹ Рудакова А.В., Харит С.М., Лялина Н.В. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в РФ. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 494–500.

³⁰ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68 (6): 394–424.

³¹ Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 11 (11): CD012847.

³² Loopik D.L., van Drongelen J., Bekkers R.L.M., et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: a Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. PLoS Med. 2021; 18 (6): e1003665.



XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

предродового разрыва плодных оболочек и неонатальной смертности³³. Лечение CIN увеличивало данные риски. В исследовании получены новые доказательства, что предыдущее лечение CIN ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений у матери и новорожденного.

Профессор Г.Н. Минкина отметила, что данные результаты лишней раз подтверждают актуальность вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции, которая способствует снижению риска предраковых поражений шейки матки и соответственно уменьшению числа эксцизий шейки матки.

Рекомбинантная четырехвалентная вакцина против ВПЧ, созданная на базе вирусоподобных частиц 6, 11, 16 и 18-го типов вирусов, показана лицам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения предраковых генитальных поражений и поражений анального канала, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, а также рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, и для профилактики аногенитальных кондилом, обусловленных ВПЧ 6-го и 11-го типов³⁴.

По рекомендации ВОЗ, первичной целевой группой для вакцинации против ВПЧ являются девочки в возрасте 9–14 лет до начала половой жизни, вторичной – женщины старше 14 лет и мужчины³⁵.

В настоящее время в ряде стран (США, Канада, Дания, Бельгия,

Швеция, Япония, Австралия, Новая Зеландия) по итогам национальных программ вакцинации против ВПЧ получены доказательства эффективности квадριвалентной вакцины против ВПЧ в снижении частоты заболеваний шейки матки на популяционном уровне.

В 2019 г. был опубликован систематический обзор данных национальных программ 14 стран по эффективности иммунизации против ВПЧ 60 млн человек³⁶. Согласно обзору, через 5–8 лет наблюдения в странах с многокортной вакцинацией и высоким охватом ($\geq 50\%$), таких как Австралия, Канада, Дания, Шотландия, США, частота диагноза CIN2+ среди женщин в возрасте 15–19 лет снизилась на 51%, среди женщин 20–24 лет – на 31%. В то же время частота диагноза CIN2+ среди невакцинированных женщин 25–29 лет увеличилась на 19%, среди женщин 30–39 лет – на 23%. Данные международного рандомизированного клинического исследования, проведенного в скандинавских странах (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция), демонстрируют при вакцинации от ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов продолжающуюся защиту от развития ряда ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин 16–23 лет уже на протяжении 14 лет³⁷. За это время у вакцинированных женщин не зарегистрировано ни одного случая предракового заболевания или РШМ, ассоци-

ированных с вакцинными типами вируса. Уровни сероконверсии ко всем четырем типам ВПЧ на момент завершения исследования превышали 90%. Не получено доказательств ослабления иммунитета, что позволяет говорить об отсутствии необходимости в бустерной дозе на протяжении периода наблюдения.

Актуальным остается вопрос о целесообразности вакцинации взрослых женщин. В колумбийском исследовании показано, что риск приобретения ВПЧ-инфекции сохраняется на протяжении всей сексуально активной жизни³⁸. Данные исследования свидетельствуют о том, что кумулятивный риск новой ВПЧ-инфекции в течение последующих пяти лет для женщин в возрасте 15–19 лет превышает 42%, для женщин в возрасте 30–44 лет – 20%, для женщин 45 лет и старше – 10%.

Установлено, что естественная ВПЧ-инфекция не обеспечивает стойкой защиты от реинфекции тем же типом ВПЧ. Только 50–70% женщин после перенесенной ВПЧ-инфекции имеют определяемый, но очень низкий уровень антител. Защитный уровень антител на текущий момент не известен. Инфекция тем же типом ВПЧ может повториться, в том числе у серопозитивных лиц, имеющих антитела к данному типу^{39,40}.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (FUTURE I) профилактической

³³ Wiik J., Nilsson S., Kärrberg C., et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: a Swedish population-based study. *PLoS Med.* 2021; 18 (5): e1003641.

³⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил. Регистрационный номер ЛС-002293.

³⁵ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations World Health Organization. *Vaccine.* 2017; 35 (43): 5753–5755.

³⁶ Drolet M., Bénard É., Pérez N., et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394 (10197): 497–509.

³⁷ Kjaer S.K., Nygård M., Sundström K., et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020; 23: 100401.

³⁸ Muñoz N., Méndez F., Posso H., et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J. Infect. Dis.* 2004; 190 (12): 2077–2087.

³⁹ Moscicki A.-B., Schiffman M., Burchell A., et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5 (0 5): F24–33.

⁴⁰ Einstein M.H. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008; 57 (4): 443–451.

эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов включенные в группу плацебо женщины с инфекцией в прошлом, то есть ДНК-негативные и серопозитивные, были подвержены реинфекции⁴¹. За период наблюдения в группе плацебо вследствие реинфекции или реактивации латентной инфекции было зарегистрировано семь случаев CIN и восемь случаев поражений наружных гениталий, в то время как в группе вакцинированных женщин такие поражения отсутствовали.

Серьезную угрозу здоровью женщин представляет персистирующая ВПЧ-инфекция. Как показали результаты семилетнего наблюдения, частота персистирующих ВПЧ-инфекций, вызванных онкогенными и неонкогенными типами ВПЧ, с возрастом увеличивается⁴². По оценкам, частота персистенции ВПЧ 16-го типа у женщин моложе 25 лет составила 15%, женщин 25–34 лет – 25%, женщин 45–64 лет – 42%, женщин 65 лет и старше – 70%.

При позитивном ВПЧ-статусе десятилетний абсолютный риск развития предраковых поражений у взрослых женщин почти в два раза выше, чем у молодых⁴³. Математическая модель, имитирующая естественную историю цервикального рака, позволяет прогнозировать, что 50% всех РШМ – следствие ВПЧ-инфекции, приобретенной после 20-летнего возраста⁴⁴.

Рекомбинантная четырехвалентная вакцина против ВПЧ, созданная на базе вирусоподобных частиц 6, 11, 16 и 18-го типов вирусов, показана лицам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения предраковых генитальных поражений и поражений анального канала, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, а также рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, и для профилактики аногенитальных кондилом, обусловленных ВПЧ 6-го и 11-го типов

Эффективность четырехвалентной вакцины против 6, 11, 16, 18-го типов ВПЧ у женщин 24–45 лет изучали в рандомизированных клинических исследованиях. Через четыре года наблюдения у вакцинированных женщин комбинированный показатель эффективности в отношении персистирующих инфекций, CIN и поражений наружных гениталий, ассоциированных с вакцинными типами вируса, составил 89%⁴⁵. В пролонгированном исследовании после шести лет наблюдения случаи CIN и поражений наружных гениталий, ассоциированные с вакцинными типами, у вакцинированных женщин отсутствовали⁴⁶.

В настоящее время многими международными профессиональными организациями рекомендуется «догоняющая» вакцинация против ВПЧ всех молодых женщин, которые ранее не были вакцинированы. Так, по заключению экспертов Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG-2020), вакци-

нация рекомендована женщинам до 26 лет даже при наличии позитивного ВПЧ-теста, хотя проведение тестирования на наличие ВПЧ до вакцинации нецелесообразно. Женщинам 27–45 лет, ранее не вакцинированным против ВПЧ, акушеры-гинекологи могут предложить вакцинацию с учетом рисков приобретения новой ВПЧ-инфекции и возможной пользы от вакцинации⁴⁷.

Эксперты Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) и Европейской федерации кольпоскопии (EFC) поддерживают программы вакцинации для детей и подростков, в том числе программы наверстывания для молодых людей, если это возможно, а также вакцинацию на индивидуальной основе. Лица, у которых в анамнезе имели место инфекция или пролеченные заболевания, связанные с ВПЧ, также могут получить пользу от вакцинации⁴⁸.

⁴¹ Olsson S.-E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5 (10): 696–704.

⁴² Castle P.E., Schiffman M., Herrero R., et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (11): 1808–1816.

⁴³ Kjaer S., Høgdall E., Frederiksen K., et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006; 66 (21): 10630–10636.

⁴⁴ Burger E.A., Kim J.J., Sy S., Castle P.E. Age of acquiring causal Human Papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65 (6): 893–899.

⁴⁵ Castellsagué X., Muñoz N., Pitisuttithum P., et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (1): 28–37.

⁴⁶ Luna J., Plata M., Gonzalez M., et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e83431.

⁴⁷ www.acog.org/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination.pdf.

⁴⁸ Joura E.A., Kyrgiou M., Bosch F.X., et al. Human papillomavirus vaccination: the ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for Colposcopy. *Eur. J. Cancer.* 2019; 116: 21–26.

Рецидивы предраковых заболеваний шейки матки. Возможности профилактики

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2020), для лечения предраковых интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени (HSIL) предпочтительно выполнять электроэксизию или конизацию в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса. Хотя такой подход, по словам профессора Г.Н. Минкиной, в целом эффективен, риск инвазивного РШМ после лечения CIN2/3 остается выше, чем у женщин в общей популяции, поскольку уровень резидуальных и рецидивных поражений варьируется от 5 до 15%⁴⁹⁻⁵¹.

Для раннего выявления рецидива после хирургического лечения HSIL рекомендован тщательный мониторинг: первый co-test (цитологическое исследование плюс ВПЧ-тест) проводят через три месяца после хирургического лечения и далее каждые шесть месяцев в течение двух лет, а затем ежегодно на протяжении 20 лет⁵⁰. Наибольшее прогностическое значение в постлечебном мониторинге имеет ВПЧ-тест. Негативный ВПЧ-тест подтверждает очень низкий риск развития поражения в пределах будущих трех лет, а по-

зитивный ВПЧ-тест может рано обнаружить неудачу терапии, даже при наличии нормальной цитологии⁵².

Персистенция ВПЧ после лечения CIN2/3 означает либо наличие микрофокуса резидуального поражения, либо риск развития нового поражения. Для резидуальных и рецидивных предраковых поражений чувствительность ВПЧ-теста существенно превосходит чувствительность ПАП-теста при сопоставимой специфичности.

Профессор Г.Н. Минкина отметила, что вакцины против ВПЧ не обладают терапевтическим эффектом. Однако накопившиеся данные свидетельствуют о том, что адъювантная вакцинация против ВПЧ может помочь улучшить результаты хирургического лечения предраковых поражений шейки матки.

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований (FUTURE I/II) четырехвалентной вакцины против 6, 11, 16, 18-го типов ВПЧ продемонстрировал, что в группе предшествующей вакцинации четырехвалентной вакциной у женщин, перенесших хирургическое лечение цервикального поражения, частота новых случаев любой CIN1+ была на 48% ниже по сравнению с группой плацебо, а любой CIN2+ – на 65%,

независимо от причинного типа ВПЧ⁵³.

В корейском исследовании вакцинация четырехвалентной вакциной женщин через неделю после проведенной им петлевой электрохирургической процедуры по поводу CIN2/3 снизила риск рецидива HSIL на 71%⁵⁴. Многофакторный анализ показал, что отсутствие вакцинации после петлевой электроэксизии служит независимым фактором риска развития рецидивов CIN2/3. Особого внимания заслуживает испанское исследование, в котором в реальных условиях были определены преимущества вакцинации против ВПЧ у пациентов, подвергшихся конизации по поводу HSIL, и оценена степень приверженности вакцинации в связи с различными политическими финансированиями⁵⁵. С января 2013 г. по июль 2018 г. конизацию шейки матки по поводу CIN2/3 перенесли 265 пациенток, 58% из них были вакцинированы, 42% от вакцины отказались.

Вплоть до июля 2017 г. вакцинация предлагалась на платной основе, после чего государство начало ее финансировать. Следует отметить, что имели место различия во времени введения вакцины, соблюдении схемы вакцинации и типе вводимой вакцины. В результате было показано, что вакцинация против ВПЧ была связана с 4,5-кратным снижением риска персистирующих/рецидивирующих HSIL после конизации. Установлено, что степень привер-

⁴⁹ Kocken M., Uijterwaal M.H., de Vries A.L., et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125 (2): 500–507.

⁵⁰ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и электропион шейки матки. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийская организация «Общероссийское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОПС), 2020.

⁵¹ Uijterwaal M.H., Kocken M., Berkhof J., et al. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2014; 18 (4): 338–343.

⁵² Paraskevaidis E., Arbyn M., Sotiriadis A., et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30 (2): 205–211.

⁵³ Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401.

⁵⁴ Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M., et al. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130 (2): 264–268.

⁵⁵ Del Pino M., Martí C., Torras I., et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8 (2): 245.

женности вакцинации увеличилась после того, как вакцина стала финансироваться государством.

Систематический обзор и мета-анализ десяти исследований, посвященных ВПЧ-вакцинации после конизации шейки матки по поводу CIN2+, с участием 21 059 пациенток (3939 вакцинированных женщин против 17 150 из контрольной группы) показал, что риск рецидива CIN2+ при вакцинации против ВПЧ в пред- или послеоперационный периоды снижается на 59% независимо от типа ВПЧ⁵⁶. При этом риск рецидива CIN2+, ассоциированных с ВПЧ 16-го и 18-го типов, уменьшается на 63%.

Для объяснения снижения риска рецидивов у вакцинированных в настоящее время существуют несколько гипотез:

- 1) первичная профилактика: для пациентов, ранее не подвергавшихся воздействию вакцинных типов, вакцинация может обеспечить защиту от новой ВПЧ-инфекции;
- 2) защита от реактивации и реинфекции: если иммунная система несостоятельна в обеспечении длительной защиты, вакцинация против ВПЧ способна компенсировать потерю иммунологической эффективности.

Иммунологические исследования показали, что персистирующая ВПЧ-инфекция сопряжена с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Иссечение первичного ВПЧ-поражения вызывает значительные изменения местного воспалительного ответа в шейке матки, снижая уровни провоспалительных цитокинов. Развивающаяся противовоспалительная микросреда препятствует персистенции ВПЧ, а антитела, индуцированные вакци-

Четырехвалентная вакцина Гардасил® эффективна в отношении предраковых цервикальных поражений. Гардасил® демонстрирует высокий уровень защиты от ВПЧ-инфекции и ряда заболеваний, ассоциированных с 6, 11, 16 и 18-м типами вирусами папилломы человека, и хороший профиль безопасности. Вакцина Гардасил® рекомендована лицам обоего пола в возрасте от 9 до 45 лет

ной против ВПЧ, введенной после хирургического лечения, могут предотвратить аутоинфекцию регенерирующего участка и реинфекцию ВПЧ, препятствуя внедрению вируса в неинфицированные базальные клетки и предупреждая развитие рецидива⁵⁷⁻⁵⁹.

Вакцинация после лечения CIN уже используется в клинической практике. Например, в Испании с 2016 г. вакцинация женщин до 45 лет, перенесших конизацию шейки матки по поводу CIN2/3,

включена в ряд региональных календарей.

В заключение профессор Г.Н. Минкина констатировала, что стратегия адъювантной вакцинации до или после лечения CIN остается индивидуальным выбором. И хотя уже получены перспективные данные, перед внедрением этой стратегии в национальные программы вакцинации необходимо провести хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования.

Заключение

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, прежде всего РШМ, является вакцинация против ВПЧ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Имеются данные, подтверждающие эффективность вакцинации против ВПЧ с помощью четырехвалентной вакцины Гардасил® в отношении предраковых цервикальных поражений. Четырехвалентная

вакцина Гардасил® демонстрирует высокий уровень защиты от ВПЧ-инфекции и ряда заболеваний, ассоциированных с 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ, при хорошем профиле безопасности. Вакцина Гардасил® рекомендована лицам обоего пола в возрасте от девяти до 45 лет.

Включение вакцинации против ВПЧ в Национальную программу иммунизации РФ позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ и ряда других ВПЧ-ассоциированных онкологических и неонкологических заболеваний. ❀

⁵⁶ Jentschke M., Kampers J., Becker J., et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020; 38 (41): 6402–6409.

⁵⁷ Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151: 229–234.

⁵⁸ Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., et al. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83.

⁵⁹ Scott M.E., Shvetsov Y.B., Thompson P.J., et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int. J. Cancer.* 2013; 133 (5): 1187–1196.

Высокий профиль безопасности и эффективности вакцины

в отношении заболеваний*, вызванных типами ВПЧ

6,11,16,18, подтверждается данными, полученными

**в крупных многоцентровых международных
рандомизированных двойных слепых
плацебо-контролируемых
исследованиях**

НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ†

**Вакцина рекомендована к
применению лицам в возрасте*:**

Девочки
и женщины:

от 9 до 45 лет

Мальчики
и мужчины:

от 9 до 45 лет



Узнайте больше информации на сайте MSDMED.RU**

Минимальная ключевая информация по безопасности на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадрилигентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18), Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины, при возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введенной предыдущей дозой вакцины противопоказано; гемофилия, тромбоцитопения или любые нарушения свертываемости крови являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; если отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины следует отложить, вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Особые указания: подкожное и внутривенное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется. Как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессивной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим женщинам.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: пирексия, боль в конечностях; местные реакции: покраснение, боль, припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени), предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16, 11, 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

*На территории РФ вакцина Гардасил® показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени), предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов; рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16, 11, 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6, 11 типов.

ПРИМЕНЕНИЕ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины Гардасил® у взрослых лиц старше 45 лет.

**ресурс предназначен для информационной поддержки врачей

ВПЧ – вирус папилломы человека

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению