

Гардасил® – первая вакцина для профилактики рака шейки матки

Г.Н. МИНКИНА,

д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

Вакцина Гардасил® обладает практически стопроцентной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18-м типами вируса папилломы человека (ВПЧ) раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом. Гардасил® на сегодняшний день является не только единственной разрешенной к применению вакциной против ВПЧ, но и единственной квадριвалентной вакциной среди всех разрабатываемых.

ВПЧ – это наиболее частая сексуально-трансмиссивная инфекция (13). По эпидемиологическим оценкам, в мире инфицировано 9-13% населения или приблизительно 630 млн человек (35). Эти данные получены на основании обнаружения ВПЧ ДНК в цервикальных мазках, полученных из различных регионов мира. Риск инфицирования ВПЧ в течение жизни для сексуально активной женщины превышает 70% (4).

Большинство папилломовирусных инфекций являются доброкачественными и транзиторными, однако персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к интраэпителиальным неоплазиям и раку аногенитальной области (рисунок 1). Наиболее частым клиническим проявлением инфекции онкогенными типами ВПЧ является рак шейки матки (3, 17).

Рак шейки матки – это вторая по частоте злокачественная опухоль в мире после рака молочной железы, поражающая женщин, с распространенностью 2,3 млн человек (8, 33).

За последнее десятилетие ежегодно в мире диагностируется около

500000 новых случаев цервикального рака, умирает от него более 250000 женщин. Более 80% новых случаев регистрируется в развивающихся странах, где цервикальный рак является ведущей причиной смерти женщин от рака (8).

В развитых странах, несмотря на интенсивные скрининговые программы, рак шейки матки – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости и смертности у молодых женщин (8, 12).

В Российской Федерации, по данным Globocan 2002 database, в 2002 году зарегистрировано 12215 новых случаев заболевания, умерло 7784 женщин. Анализ показателей диагностики РШМ в России выявил рост запущенности (III-IV стадия) и одногодичной летальности при снижении активной выявляемости и выявляемости в I-II стадии опухолевого процесса. В 2001 году опухоли шейки матки в поздних стадиях выявлялись у 39,6% больных, а рак *in situ* диагностирован лишь у 12,8% пациенток с онкологической патологией данной локализации (1).

Онкогенные типы ВПЧ обнаруживаются практически во всех случаях (99,7%) цервикального рака (32), но они также ассоциированы с ~ 50% раков влагалища, вульвы и полового члена и с ~ 85% раков анальной локализации (34). Из 15-20 генитальных типов ВПЧ, классифицированных как онкогенные, наиболее часто с цервикальным раком ассоциированы ВПЧ 16-го и 18-го типов (4, 7, 11) (рисунок 2).

Клиническим проявлением папилломовирусной инфекции ВПЧ типами низкого риска являются

генитальные кондиломы, более чем в 90% обусловленные ВПЧ 6-го или 11-го типов (11). Несмотря на доброкачественный характер, генитальные кондиломы вызывают значительный физический и психологический дискомфорт и обычно требуют неоднократных визитов к врачу для диагностики и лечения (6, 14).

Еще одно, к счастью, редкое заболевание, которое обычно вызывается 6-м или 11-м типами ВПЧ, – возвратный респираторный папилломатоз, встречается у детей, рожденных через инфицированные родовые пути. Этот папилломатоз может вызывать хроническое воспаление и повреждение голосовых связок, обструкцию дыхательных путей, требует неоднократных хирургических вмешательств и является причиной значительной детской заболеваемости и смертности (2).

Более 50 лет единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась вторичная его профилактика – цервикальный скрининг, направленный на своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. В последней декаде прошлого века доказательство роли ВПЧ в этиологии цервикального рака привело к пониманию, что иммунизация для предупреждения инфекции наиболее распространенными типами ВПЧ может стать стратегией первичной профилактики цервикального рака и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Развитие вакцинных программ началось после того, как несколь-

кими академическими группами было открыто, что L1 капсидный протеин папилломовируса может формировать вирусоподобные частицы (virus-like particle – VLP) при экспрессии в качестве рекомбинантного протеина в гетерологичной эукариотической системе. VLP морфологически идентичны ВПЧ вириону и стимулируют продукцию типоспецифичных антител как у животных, так и у человека (6, 21). Поскольку VLP не содержат вирусного генетического материала, риск онкогенной прогрессии и продуктивной инфекции при вакцинации отсутствует (11, 15).

В результате последующих многолетних экспериментальных и клинических исследований в июне 2006 года U.S. Food and Drug Administration была зарегистрирована первая в мире вакцина против ВПЧ – вакцина Гардасил® (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.). В настоящее время, помимо США, вакцина доступна во многих странах мира: Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Мексике, Бразилии, 25 странах Евросоюза и других. В ноябре 2006 г. вакцина Гардасил® зарегистрирована в России.

Гардасил® – это квадριвалентная ВПЧ L1 VLP вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. VLP для каждого ВПЧ типа получены путем экспрессии соответствующих L1 протеинов посредством рекомбинантного вектора *Saccharomyces cerevisiae*. Каждая доза вакцины содержит L1 VLP ВПЧ типов 6/11/16/18 в количестве 20/40/40/20 мг и 225 мг алюминиевого адъюванта – *amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate* (30). Рекомендуемый курс вакцинации состоит из трех доз и проводится по схеме 0-2-6 месяцы.

В России вакцина Гардасил® разрешена к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18-го типов:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища;
- генитальных кондилом;
- предраковых диспластических состояний;



Рисунок 1. Особенности развития ВПЧ инфекции высокого риска (адаптировано из Pagliusi SR, Aguado M.T. Vaccine. 2004; 23: 569-578)

- аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III степени (CIN 2/3);
- интраэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN 2/3);
- интраэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN 2/3);
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIN 1).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность вакцины Гардасил® оценивалась в четырех двойных слепых, плацебоконтролируемых, рандомизированных клинических исследованиях, в которые было включено 20542 женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Длительность наблюдения за участницами исследования составила пять лет (24, 26, 30).

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

Конечными точками эффективности были комбинированные показатели: CIN любой степени, включая AIS, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (24); CIN 2/3 и AIS или бо-

лее, ассоциированные с ВПЧ 16/18 (26); генитальные кондиломы, интраэпителиальная неоплазия или рак вульвы или влагалища, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (24); персистирующая инфекция вакцинами типами ВПЧ или ассоциированные заболевания (30). Персистирующая инфекция означала обнаружение одного и того же типа ВПЧ в двух последовательных образцах, полученных с интервалом ≥4 месяца или в последний исследовательский визит; заболевание включало CIN и более и наружные генитальные поражения.

У женщин, которые были негативны ко всем четырем вакцинным типам, CIN, генитальные кондиломы, VIN и VaIN, вызванные любым из 4 вакцинных типов, рассматривались в качестве конечной точки.

Среди женщин, которые были позитивны (ПЦР и/или серопозитивны) к вакцинному типу в день 1-й, конечные точки, связанные с этим типом, не были включены в анализ профилактической эффективности. Конечные точки, связанные с оставшимися типами, по отношению к которым субъект был негативен, учитывались.

Первичный анализ был выполнен у тех женщин, которые получили все три дозы вакцины в течение первого года от момента включения в исследование, не имели зна-

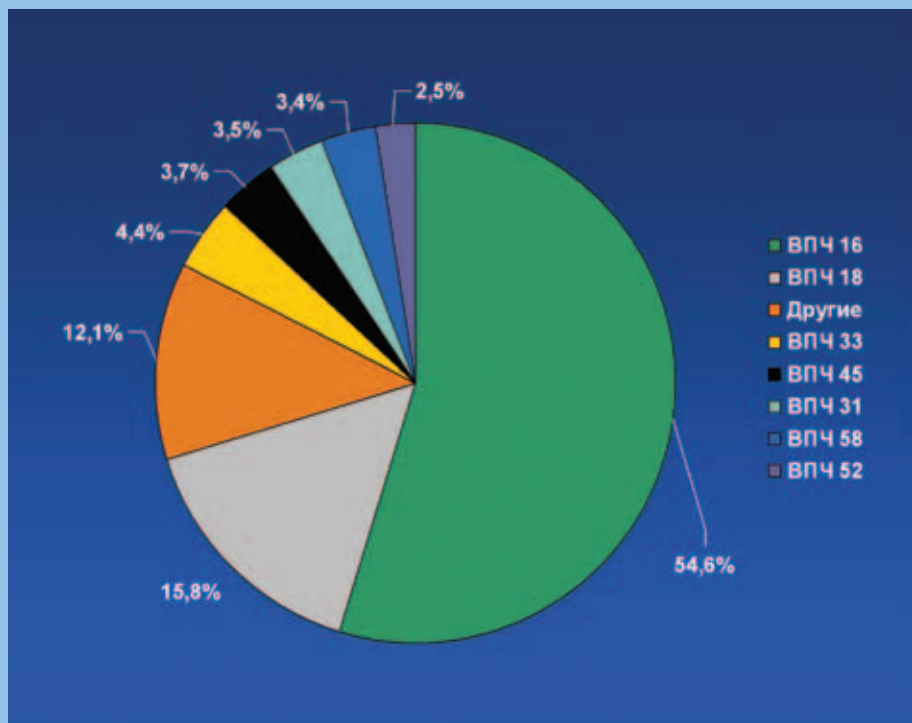


Рисунок 2. Распределение ВПЧ типов при раке шейки матки (33).

чимых отклонений от протокола исследования и у которых не были выявлены ВПЧ соответствующих типов в начале исследования и через месяц после завершения вакцинации. Эффективность изучалась как в индивидуальных исследованиях, так и путем комбинированного анализа, начиная с седьмого месяца исследования (24, 26).

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Гардасил® в 100% случаев предотвратил развитие CIN 2/3 и аденокарциномы *in situ* (AIS), вызываемых ВПЧ 16-го и 18-го типов. В группе из 8478 женщин, которые получили Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний – по сравнению с 53 зарегистрированными случаями в контрольной группе из 8460 женщин, получивших плацебо.

Гардасил® в 95% случаев предупредил развитие CIN 1 и предраковых поражений (CIN 2/3 или AIS), которые вызываются ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. В группе из 7858 женщин, получивших Гардасил®,

наблюдалось четыре случая возникновения этих заболеваний, в то время как в группе плацебо (7861 женщина) было 83 случая этих заболеваний.

ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Гардасил® в 100% случаев предупредил развитие предраковых поражений вульвы и влагалища (VIN 2/3 и ValN 2/3), вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, у женщин ранее ими не инфицированных. В группе из 7769 женщин, получивших Гардасил, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний в сравнении с контрольной группой, состоящей из 7741 женщины, где было зарегистрировано 10 случаев этих заболеваний

ГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ

Гардасил® в 99% случаев предупредил развитие генитальных кондилом, которые вызываются ВПЧ 6-го, 11-го типов. В группе из 7897 женщин, получивших Гардасил, наблюдался один случай возникновения генитальных кондилом, а

в группе из 7899 женщин, получивших плацебо, это заболевание было выявлено у 91 женщины.

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ВПЧ ИНФЕКЦИЯ

Квадривалентная ВПЧ вакцина в результате 30-месячного наблюдения, продемонстрировала 90% эффективность в предупреждении персистирующей ВПЧ инфекции 6, 11, 16 и 18-го типами ВПЧ или ассоциированных заболеваний; эффективность была 100% при учете только заболеваний. В результате продолжительного наблюдения (241 женщина наблюдалась 5 лет) вакцина показала высокую эффективность в профилактике случаев инфекции или заболеваний (96%) и абсолютную эффективность (100%) при учете только заболеваний (29).

Исследования также показали, что назначение вакцины Гардасил® женщинам, которые уже были инфицированы одним или более вакцинными типами перед вакцинацией, защищает их от клинического заболевания, вызванного оставшимися вакцинными типами. Не получено очевидных доказательств защиты от заболеваний, вызванных ВПЧ типами, по отношению к которым женщины были позитивны исходно (9).

Для того чтобы оценить потенциальное влияние вакцины Гардасил® на уровень заболеваемости раком шейки и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в общей популяции был проведен вторичный анализ (19). В этот анализ были включены все женщины независимо от их исходного ВПЧ статуса, а также те, которые не получили полный курс вакцинации. Согласно данным этого анализа, в течение двух-четырёх лет вакцинация квадриливалентной вакциной снижала риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, примерно на 40%. Вероятность развития генитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6-го, 11-го типов, развивающихся быстрее, чем рак и предраковое состояние шейки матки, снижалась на 70%. Большинство зарегистрированных эпизодов возникновения CIN и генитальных кон-



Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадринавалентная вакцина, которая защищает от

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

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

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

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

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

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

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

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадринавалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0.5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противоспазматических препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0.1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами протившоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0.5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

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



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

Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло

Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276



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

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

дилом у вакцинированных Гардасилом® были результатом инфекций, которые на момент вакцинации уже имели место.

В результате исследований были также получены важные дополнительные данные: Гардасил® нейтрализовал два дополнительных онкогенных типа ВПЧ – 31 и 45 – которые не содержатся в вакцине, но являются родственными ВПЧ 16-го и 18-го (27). Эти результаты *in vitro* позволяют предположить, что иммунная реакция, индуцированная вакциной Гардасил, может предотвратить инфицирование, вызванное ВПЧ 31 и 45 типов, которые являются причиной ~ 8-9% всех случаев рака шейки матки. В настоящее время проводятся исследования для подтверждения этих данных.

Иммуногенность. Иммуногенность вакцины оценивалась в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях у девочек и мальчиков 9-15 лет и молодых женщин 16-26 лет (18, 22, 23, 24).

Типо-специфичный иммунологический анализ с типо-специфичными антителами использовался для оценки иммуногенности каждого вакцинного типа. С помощью этого анализа измеряли уровень антител против нейтрализующих эпитопов для каждого типа. Шкалы для этих анализов уникальны для каждого ВПЧ типа, поэтому сравнение между типами и с результатами других анализов невозможно.

Клинические исследования показали, что вакцина Гардасил® генерирует сильный анти-ВПЧ иммунный ответ сразу по завершении вакцинации. В целом, 99,8% и 99,5% девочек или женщин, которые получили Гардасил® стали анти-ВПЧ 6, анти-ВПЧ 11, анти- ВПЧ 16 и анти-ВПЧ 18 серопозитивными, соответственно, через месяц после завершения вакцинации во всех возрастных группах тестируемых (18).

Иммунный ответ на вакцину был более выраженным, чем вследствие естественной инфекции. Титр антител у вакцинированных пациенток оказался существенно выше, чем у реципиентов плацебо, которые имели ВПЧ-инфекцию в анамнезе, т. е. естественный иммунный ответ. И

хотя титр антител у вакцинированных Гардасилом® после 7-го месяца начинал снижаться, через 5 лет он оставался все еще более высоким, чем у тех, кто имел естественный иммунитет в группе плацебо. Снижение титра антител не было связано со снижением эффективности (30).

Одно из исследований, спланированное для сравнения иммуногенности вакцины у подростков и молодых женщин, продемонстрировало наибольшую иммуногенность вакцины у подростков: геометрически значимый титр антител (GMT) был у них в 1,7-2,7 раз выше, чем у молодых женщин (18).

Продолжительность иммунитета вследствие полной вакцинации Гардасилом®, по меньшей мере, 5 лет. Но бустерная доза вряд ли понадобится, поскольку вакцинированные женщины продемонстрировали наличие иммунологической памяти. Через 5 лет наблюдения на введение провокационной дозы антигена наблюдался сильный анамнестический ответ у тех женщин, которые были ДНК негативны к ВПЧ типам в течение этого периода. В результате введения 4-х доз антигена титр антител в течение месяца увеличился в 11-40 раз в сравнении с величиной непосредственно перед дополнительной вакцинацией (31).

Переносимость. Безопасность и переносимость вакцины оценена у 21464 субъектов. Из них 5088 девочек и женщин в возрасте 9-26 лет, получивших вакцину и 3790 – плацебо, подробно наблюдались в течение 14 дней после каждой инъекции (16).

Квадривалентная вакцина хорошо переносилась. Слабо и умеренно-выраженная реакция в месте инъекции была наиболее частым вакцин-обусловленным побочным явлением: боль 84%, отек 25%, эритема 25%, зуд 3% против 75%, 16%, 18% и 3%, соответственно, у получивших алюминиево-содержащий плацебо. Гипертермия значительно чаще (13%) наблюдалась у подростков, чем у молодых женщин (7%), но была кратковременной и не имела серьезных клинических последствий.

Головная боль была наиболее частым системным побочным яв-

лением. Серьезных неблагоприятных побочных явлений у вакцинированных не наблюдалось.

Несмотря на то, что репродуктивные исследования, выполненные в эксперименте на животных, не выявили неблагоприятного влияния вакцины Гардасил® на фертильность, плод и дальнейшее развитие потомства, специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому ее введение во время беременности противопоказано. В случае беременности необходимо прервать вакцинацию и завершить ее после разрешения беременности.

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

Продолжающиеся и будущие исследования. ВПЧ вакцина предназначена, в первую очередь, подросткам и молодым женщинам. Причем предпочтительна ранняя вакцинация, поскольку вакцину важно ввести до встречи с вирусом. Кроме того, иммунологические данные демонстрируют более выраженный иммунный ответ на ВПЧ вакцину, как и на другие вакцины, именно в препубертатном возрасте (28).

Вместе с тем обсуждается вопрос о целесообразности вакцинации женщин старшего возраста, поскольку риск инфекции остается на протяжении всей сексуально-активной жизни женщины. Поэтому в настоящее время компанией MSD проводятся исследования иммуногенности, переносимости и эффективности Гардасила® у женщин 26-45 лет.


Хотя женщины страдают от ВПЧ инфекции в большей степени, генитальные кондиломы одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин, ~ 85% анальных раков ассоциированы с ВПЧ (10, 11, 34). Кроме того, мужчины являются

векторами – переносят инфекцию женщинам (11). В рамках мужской программы уже исследована иммуногенность вакцины у 10-15-летних мальчиков. С сентября 2004 года начато и в настоящее время продолжается исследование по оценке безопасности и эффективности квадριвалентной вакцины у молодых (16-23 летних) мужчин.

Для оценки долгосрочной эффективности вакцины MSD работает в сотрудничестве с органами здравоохранения четырех северных стран Европы (Дании, Норвегии, Исландии и Швеции). Эти страны имеют наиболее организованную скрининговую инфраструктуру, с централизованной регистрацией всех Пап-тестов. Это, как ожидается, поможет оценить продолжительность защиты, оценить уровень ВПЧ-ассоциированных заболеваний

в популяции и мониторировать долгосрочную безопасность вакцины.

Заключение. Усилия по элиминации цервикального рака начались 50 лет назад с внедрения Пап-теста. Цитологический скрининг снизил показатели цервикального рака на 75% в странах, которые были способны внедрить и поддерживать централизованные качественно-контролируемые программы. Следующая значительная веха в профилактике цервикального рака пришла в 1980-х с открытием связи между цервикальным раком и ВПЧ. В течение последующих 20 лет эпидемиологические исследования четко продемонстрировали, что инфекция типами «высокого риска» или «канцерогенными» необходима для развития цервикального рака. Это привело к развитию чувствительных молекулярных методов для обнару-

жения ВПЧ и обеспечило базис для вакцинных стратегий для первичной профилактики рака шейки матки. Ввиду огромного распространения ВПЧ-16, 18-обусловленных раков в мире и ограниченных возможностей цитологического скрининга, потенциальную выгоду для здравоохранения от эффективной ВПЧ вакцины трудно преувеличить. Вакцина Гардасил® способна предотвратить 80% случаев цервикального рака. Вместе с тем важно отметить, что ВПЧ вакцинация не отменяет рутинный скрининг рака шейки матки, который останется главным оплотом превентивных программ, так как он будет являться условием долгосрочной оценки эффективности вакцин и женщины все еще будут восприимчивы к оставшимся онкогенным ВПЧ типам, не связанным с вакцинными типами. 

Список литературы:

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines; 2002. Accessed available at: <http://www.cdc.gov/STIs/treatment/6-2002TG.htm#genitalWarts>
- Christensen ND, Reed CA, Cladel NM et al. Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996; 70: 960-965
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase. Lion: IARC Press 2004; 5: version 2.0.
- Ferris D. for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1397-1403.
- Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004;55: 319-331.
- Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J Med* 1997; 102 (5A): 3-8
- Linnenhan MJ, Groce NE. Counseling and educational interventions for women with genital human papillomavirus infection. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 439-445
- Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 111-116 [chapter 16]
- Merck & Co. Inc. Product information (US): Gardasil (quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine). Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvrmer060806LB.pdf> [Accessed 2006 Jun 12]
- National Cancer Institute. Cervical cancer physician data query (PDQ®): prevention (health professional version) [online]. Available from URL: <http://cancer.gov>. [Accessed 2006 Apr 5]
- Nolan T, Block SL, Reisinger KS et al. Comparison of the immunogenicity and tolerability of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in male and female adolescents and young adult women [abstract]. The 23rd Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2005 May 18-20; Valencia
- Olsson SE. for the FUTURE II Study Group. Post-infection prophylaxis of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004; 23: 569-578.
- Pastrana DV, Vass WC, Lowy DR, Schiller JT. HPV16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV 16. *Virology* 2001; 279: 361-369
- Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005 May; 80 (5): 601-610
- Reisinger KS, Block SL, Lascano E et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents [abstracts]. The 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2006 May 3-5; Basel
- Sattler C. Future 1 Investigators. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine for prevention of cervical dysplasia and external genital lesions [abstract no. LB2-25]. The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 Dec 16-19; Washington (DC)
- Siddiqui M. Asif A, Perry CM Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®). *Drugs* 2006; 66 (9): 1263-1271
- Skjeldestad FF. Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk [abstract no. LB-8]. The 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2005 Oct 6-9; San Francisco (CA).
- Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ et al. Gardasil antibodies cross-neutralize infection of vaccine type-related HPV types [abstract]. The 23th Papillomavirus conference, 2006 Sep 1-7, Prague
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanism. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 May; 6 (5): 271-278
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [abstract]. The 12th International Congress on Infectious Diseases; 2006 Jun 15-18; Lisbon
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19
- World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003: 1-74
- World Health Organization. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, 16-18 February 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 1-22
- World Health Organization. Vaccines against human papillomavirus. World Health Organization; 2001. Available at; <http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd/shtml>. Accessed July 12, 2004