

ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА, н. с. З.Х. КУМЫКОВА

Иммунная система человека обладает уникальной способностью к запоминанию и быстрому реагированию на повторный контакт с любым опасным агентом – микробами, вирусами, химическими веществами, биологическими молекулами и даже их частицами. Это свойство иммунокомпетентных клеток лежит в основе формирования естественного иммунитета. Однако большинство существующих в современном мире микроорганизмов обладают способностью ускользать от агрессивного контакта с антиген-презентирующими клетками при первичном попадании в организм человека и клетками «иммунной памяти» – при повторном. В результате иммунная система не может обеспечить адекватную защиту при повторном инфицировании, что приводит к персистенции или неуправляемому патогенному вмешательству микробов и вирусов в жизнедеятельность клеток хозяина.

Устранить это неблагоприятное явление позволило изобретение различных противомикробных и противовирусных вакцин, давно нашедших свое законное место в медицинской практике врачей педиатров и инфекционистов всего мира. Достижениями тотальной вакцинации в мире стало уменьшение, вплоть до полного исчезновения, наиболее угрожающих жизни человека острых инфекционных заболеваний.

Появились и время, и возможность углубленно изучать патогенез смертоносных соматических заболеваний человека, что привело к открытию ведущей роли вирусов и микробов в возникновении многих соматических патологий. Так, по данным ВОЗ, более 80% некоторых форм рака оказались вызванными инфекционными агентами [6]. Доказательство того, что рак шейки матки является последствием ВПЧ-инфекции,

поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, и четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Показатели смертности от РШМ занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого. По данным ВОЗ, ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, то есть 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [30]. В развивающихся странах РШМ остается ведущей причиной гибели женщин от онкологических заболеваний. Расчеты показывают, что к 2050 г. заболеваемость РШМ удвоится и достигнет более 1 млн новых случаев в год [14, 18, 24].

Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III стадии у девочек-подростков, имеющих аномальную цитологию, существенно не отличается от взрослых женщин, однако риск развития РШМ в группе подростков значительно ниже. Лишь 0,1% всех случаев цервикального рака развивается в возрасте моложе 20 лет, в то время как 15,2% случаев инвазивного рака диагностируется в возрастном промежутке от 20 до 34 лет. Воз-



растное распределение заболеваемости РШМ на 100 тыс. молодых женщин может быть представлено следующим образом. У женщин в возрасте до 20 лет частота его выявления составляет 0,26 случаев, от 20 до 24 лет – 1,9, от 25 до 29 лет – 6,45, от 30 до 34 лет – 11,37 [8].

К концу 2009 г. в Российской Федерации под наблюдением по поводу РШМ находились 158 349 женщин. За 2009 г. выявлено 13 867 новых случаев рака шейки матки, из которых всего у 28,2% больных заболевание обнаружено при профилактическом осмотре. В их числе 40,3% женщин имели III–IV стадии заболевания, что привело к летальности 18,1% больных на 1-м году с момента выявления рака шейки матки. Абсолютное число больных со злокачественными опухолями шейки матки в России за 10 последних лет увеличилось с 11 946 (1999) до 13 867 (2009). При этом в 2009 г. абсолютное число больных в стадии *in situ* равнялось 2729, что составило 19,7% от всех форм злокачественных новообразований шейки матки, или 111,6 на 100 тыс. населения (при расчете численности населения в 2007 г.) [7]. Важно отметить увеличение заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет, в которой прирост этого показателя составил 150% [3]. В целом в нашей стране от РШМ ежегодно умирают около 6 тыс. женщин, то есть 17 женщин ежедневно [4, 17]!

Важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии. Вирусы папилломы человека классифицируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, где каждый тип более чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются только на 1–2%.

Вирусы папилломы человека – широко распространенная и очень

вариабельная группа вирусов, обладающих онкогенным потенциалом. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы, около 40 типов способны поражать слизистую генитального тракта человека, 15 из которых классифицируются как высокоонкогенные – ВПЧ высокого риска (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66 типы) [9]. На сегодняшний день идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию. Различные типы ВПЧ выявляются в 99,7% биоптатов, взятых у больных с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки по всему миру. В мировом масштабе 16 и 18 типы ответственны более чем за 70% случаев цервикального рака. Следующими по значимости (14,3%) в генезе рака шейки матки вирусами папилломы человека являются 45, 31 и 33 типы [22, 27]. Не следует забывать, что спектр злокачественных заболеваний человека, ассоциированных с ВПЧ, продолжает расти. Согласно литературным данным, доля раковых заболеваний, связанных с ВПЧ (преимущественно 16 типа), колеблется от 100% при цервикальном раке до 25% при злокачественных процессах полости рта [5]. ВПЧ обнаруживают при некоторых других видах рака (карцинома вульвы, рак пениса, анальной и перианальной областей, некоторые опухоли ротовой полости, карцинома среднего уха). ДНК ВПЧ 16, 18 была найдена в лимфатических узлах и гранулоцитах женщин с раком шейки матки, в яичниках и эндометрии, в опухолях мочевого пузыря, при раке протоков молочной железы, при папилломатозе гортани [24]. С ВПЧ 16 и 18 типов связывают более 28 тыс. ежегодно регистрируемых злокачественных новообразований у мужчин. Так, в Дании и Швеции 90% женщин и 100% гомосексуальных мужчин с анальным раком оказались позитивными в отношении ВПЧ высокого риска. Установлено, что анальный рак даже чаще ассоциируется с ВПЧ 16 типа, чем цервикаль-

ный [15]. В ряде исследований установлено, что ВПЧ 16 типа принадлежит доминирующее значение в генезе 87–95% ВПЧ-позитивных орофарингеальных раков. Показано 14-кратное возрастание риска развития орофарингеального рака среди ВПЧ-позитивных пациентов [13].

Важно отметить, что ВПЧ передается только при тесном контакте

По данным ВОЗ, более 80% некоторых форм рака оказались вызванными инфекционными агентами. Доказательство того, что рак шейки матки является последствием ВПЧ-инфекции, поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.

инфицированного и неинфицированного эпителия. Как установлено, зрелые вирусы выделяются при естественном разрушении (слущивании) клеток поверхностных слоев, но инфицируют только клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Их последующая репликация и формирование зрелых вирионов проходит в ядрах клеток по мере созревания многослойного плоского эпителия.

Попав внутрь базальной клетки эпителия, вирус активизирует синтез собственных ранних (E – early), играющих ключевую роль в рецепции и онкотрансформации клеток хозяина, и поздних (L – late) белков, самособирающихся в оболочку (капсид) зрелой вирусной частицы. Белки L1 и L2 образуют слой, защищающий вирусную ДНК, при этом белок L1 является активным лигандом рецепторов поверхностных эпителиальных клеток, а оба белка играют основную роль в проникновении ДНК вируса в ядро клетки. Кроме того, белок L1 служит презентующим маркером ВПЧ, что позволяет вирусам распознавать друг друга по принципу «свой – чужой». Белок E1 явля-

ется ферментом, ответственным за деспирализацию вирусной ДНК на этапе инициации репликации вирусного генома. Белок E2 обеспечивает контроль за персистенцией и распространением вирусной инфекции, контролируя передачу вирусной ДНК дочерним эпителиальным клеткам в процессе их деления. Кроме того, белок E2 играет ключевую роль в способности вирусной ДНК закоривать митотические хромосомы клетки, но в то же время действует как транскрипционный фактор, контролирующий репрессию генов, ответственных за синтез онкогенных белков E6 и E7.

Вирусы могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии ДНК вируса, существующая в эписомальной

Одновременно происходит усиленное размножение клеток базального слоя эпителия, что ведет к прогрессированию инфекции и появлению вегетаций в форме папиллом и кондилом кожи и слизистых оболочек. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки.

Злокачественная перестройка базального слоя эпителиальных клеток хозяина начинается при интеграции ДНК вируса в геном клетки, что сопровождается делецией гена-супрессора E2 и ответной активацией синтеза вирусных белков E6 и E7. Взаимодействие этих онкогенных вирусных белков с регуляторными протеинами (p53 и pRb) обуславливает дисрегуляцию дифференцировки клеток, что является критической ступенью цервикального плоскоклеточного канцерогенеза [1, 11].

Злокачественному поражению шейки матки предшествует неопластическое изменение поверхностного эпителия, интраэпителиальная неоплазия. Для обозначения дисплазий различной степени тяжести был принят термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) и охарактеризованы морфологические стадии прогрессии рака шейки матки – CIN I, CIN II, CIN III/карцинома in situ (CIS). При этом дисплазия без лечения может наблюдаться в течение длительного времени. Стадии CIN I и CIN II обладают меньшей прогрессирующей способностью и могут спонтанно регрессировать. CIN III с вероятностью 35–50% может прогрессировать в инвазивный рак в течение 2–10 лет. Для возникновения необратимой интраэпителиальной неоплазии необходима избыточная экспрессия вирусных генов E6 и E7, в результате чего запускается механизм преимущественной конверсии эстрадиола в 16-альфа-гидроксистерон (16,2 – OH) и индукция множественных повреждений ДНК хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения [2].

Перенесенная ВПЧ-инфекция защищает от повторного инфици-

рования тем же типом вируса, так как в течение более одного тысячелетия ВПЧ приобрел уникальное свойство ускользать от иммунных механизмов. В результате антительный ответ организма человека на естественную ВПЧ-инфекцию развивается относительно медленно и является слабым [25, 26].

ВПЧ имеет несколько характеристик, приспособляющих его к уклонению от иммунной системы [28]:

- ВПЧ является исключительно интраэпителиальным вирусом;
- ВПЧ проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита;
- ВПЧ препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности ТНФ-альфа и гамма-интерферона;
- 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).

Несмотря на способность ВПЧ уклоняться от иммунной системы, у 50–70% ВПЧ-инфицированных женщин происходит сероконверсия (в сыворотке крови определяются нейтрализующие антитела к белку L1 капсида). Однако уровень этих антител настолько низкий, что защиты от ВПЧ даже при реактивации и реинфицировании человека не происходит.

Напротив, вакцины против ВПЧ, вводимые внутримышечно, легко и быстро доставляют антиген через кровотоки и лимфатические пути к лимфатическим узлам, где иницируется иммунный ответ.

Вакцины состоят из молекул клонов белка L1 ВПЧ 16 и 18 типов, синтезированных с помощью генной инженерии и биотехнологий, что обуславливает их запрограммированную самосборку в капсид без опасной начинки – ДНК вируса. Искусственно синтезированные L1-белки, в отличие от естественных аналогов вирусного капсида, являются мощными иммуногенами, в том числе за счет добавления

Несмотря на способность ВПЧ уклоняться от иммунной системы, у 50–70% ВПЧ-инфицированных женщин происходит сероконверсия.

Однако уровень этих антител настолько низкий, что защиты от ВПЧ даже при реактивации и реинфицировании человека не происходит. Напротив, вакцины против ВПЧ, вводимые внутримышечно, легко и быстро доставляют антиген через кровотоки и лимфатические пути к лимфатическим узлам, где иницируется иммунный ответ.

(плазмидной) форме, многократно копируется в инфицированных клетках, экспрессируя синтез поздних белков, составляющих оболочку новых папилломавирусов. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку. Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей.



специальных адъювантов, что обеспечивает длительное сохранение способности их активного взаимодействия с дендритными клетками в месте введения вакцины. Указанные клетки, попадая в лимфатические узлы, представляют антиген Т-лимфоцитам, в результате чего секретируется большое количество нейтрализующих антител и клеток «иммунной памяти». Эти антитела способны связываться с вирусами и предупреждать инфицирование эпителиальных клеток.

У подростков и молодых женщин, исходно серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и/или 18 типов, вакцина вызывает выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин, притом титр антител после вакцинации значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. В соответствии с этим необходимость проведения ВПЧ-тестирования у женщин перед вакцинацией отсутствует, а вакцинация показана не только ВПЧ-наивным, но также ВПЧ-инфицированным женщинам даже при наличии интраэпителиальной неоплазии с целью защиты от заражения другими типами ВПЧ или реинфекции тем же типом ВПЧ в случае регрессии поражения [18]. Вакцинация оправдана в указанной группе пациенток, поскольку одновременное поражение несколькими типами ВПЧ встречается редко. В случае наличия CIN I/ II вакцинировать женщину можно до, во время или после хирургического лечения патологических изменений эпителия шейки матки при решении врача о необходимости подобного лечения.

Согласно рекомендациям FDA, ВПЧ-тестирование не целесообразно как скрининговый метод диагностики патологии шейки матки в подростковой популяции, что объясняется широкой распространенностью повторного инфицирования и быстрой элиминацией ВПЧ в этой возрастной группе [21]. Так, например, более трех четвертей подростков с ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) являются позитивными в отношении высокоонкоген-

ных типов ВПЧ, однако эти изменения в преобладающем большинстве случаев оказываются транзиторными и разрешаются без лечения. Напротив, определение ДНК онкогенных типов ВПЧ оправдано в качестве первичного скринингового теста у женщин старше 30 лет отдельно или в комбинации с Пап-тестом (тест Папаниколау), у пациенток с сомнительными результатами цитологического скрининга или поражениями низкой степени, а также как прогностический маркер терапевтических исходов после лечения CIN I–III.

ВПЧ – генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожно мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации, в отличие, например, от РНК-содержащего вируса гриппа, который часто модифицируется и требует регулярной ревакцинации.

Таким образом, вакцинация против 16 и 18 типов ВПЧ сможет предотвратить до 70% случаев РШМ. Кроме того, эффект перекрестной защиты, как ожидается, сможет предотвратить случаи РШМ, обусловленные филогенетически родственными 16 и 18 типам ВПЧ – 31, 33 и 45.

На сегодняшний день разработаны и успешно прошли процедуру лицензирования две профилактические вакцины против ВПЧ, эффективность которых была подтверждена результатами масштабных рандомизированных клинических исследований, – Гардасил и Церварикс [10, 23]. Обе вакцины содержат моноклеточные искусственно полученные капсиды, внешний вид которых не отличается по своим антигенным свойствам от частиц двух самых распространенных высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18. Вакцина Гардасил дополнительно содержит синтетические капсиды, имеющие внешнее сходство с двумя низкоонкогенными ВПЧ 6 и 11 типа, тем самым обеспечивая защиту от развития аногенитальных кондилом, вызываемых ВПЧ 6 и 11 типов. Оба вакцин-

ных препарата прошли двухфазные рандомизированные клинические исследования, в ходе которых была подтверждена как иммуногенность вакцин, так и эффективность в отношении профилактики первичных и персистирующих типоспецифических инфекционных

ВПЧ – генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожно мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации. Таким образом, вакцинация против 16 и 18 типов ВПЧ сможет предотвратить до 70% случаев РШМ. Кроме того, эффект перекрестной защиты, как ожидается, сможет предотвратить случаи РШМ, обусловленные филогенетически родственными 16 и 18 типам ВПЧ – 31, 33 и 45.

процессов. В нашей стране Гардасил зарегистрирован в 2007 г., Церварикс – в 2008 г. Обе вакцины одобрены к применению FDA США.

Для усиления иммунного ответа на антигены ВПЧ каждая вакцина содержит свой адъювант. Гардасил содержит алюминиевый адъювантный компонент – гидроксифосфат сульфата алюминия (Al(OH)₃). При анализе иммуногенности Гардасила было отмечено, что в группе вакцинации выраженность выработки антител в течение 7 месяцев была в 10–100 раз больше по сравнению с группой плацебо. Несмотря на снижение титра антител к 36-му месяцу, суммарно они оставались значительно более высокими в группе вакцинации, превышая таковые в группе плацебо в 30 раз.

Эффективность квадριвалентной вакцины в отношении профилактики поздних стадий CIN была изучена в ходе международного рандомизированного трехфазного клинического исследования


FUTURE II с участием 90 медицинских центров из 13 стран мира. Исследование проводилось с 2002 по 2007 г. и включало в себя 12 167 женщин в возрасте от 15 до 26 лет, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев. Эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN при полном соответствии протоколу исследования составила 98%. Аналогичная эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN – 95% – была продемонстрирована у исходно ВПЧ-негативных пациенток при

Одной из ключевых характеристик квадριвалентной вакцины является эффективность в отношении ВПЧ 6 и 11 типов, что позволяет осуществлять профилактику образования генитальных кондилом у исходно ВПЧ-негативных пациенток при условии полного курса вакцинации в 100%, при введении менее 3 доз вакцины – в 96% и независимо от ВПЧ-статуса пациенток и приверженности вакцинации – в 76% случаев [16].

Изучение безопасности ВПЧ-вакцин продемонстрировало низкий профиль реактогенности, так как частота неблагоприятных явлений, включая важные с медицинской точки зрения состояния, была схожа в группах контроля и плацебо. В частности, применение квадριвалентной вакцины Гардасил характеризовалось возникновением нежелательных явлений с частотой не более 1%; из них 80% женщин, получавших вакцинный препарат или плацебо, предъявляли жалобы на боли в области инъекции, а 30–40% – на патологические системные эффекты (чаще всего – умеренно выраженные головные боли). Уровень аутоиммунных заболеваний, наблюдаемый в клинических исследованиях после вакцинации, сравним с таковым в общей популяции молодых женщин. Кроме того, клинически значимых различий в исходах беременностей у женщин, вакцинированных исследуемой вакциной, и в группе плацебо выявлено не было.

Дополнительными преимуществами ВПЧ-вакцин является обеспечение перекрестной защиты у вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса (31, 33, 45, 52, 58) [10, 18]. После введения вакцины антитела образуются не только к вакцинным типам ВПЧ (16 и 18), но и к 31, 33, 45 типам за счет филогенетической близости 16 типа с 31 и 33, а 18 типа – с 45 [10, 23]. В частности, использование квадριвалентной вакцины показало снижение случаев поражений шейки матки высокой степени (CIN II/III и аденокарцинома in situ [AIS]), вызванных 10 филогенетически род-

ственными невакцинными типами ВПЧ. Вакцина обеспечивает 33% защиту от CIN II/III, вызванной ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 и 59 типов [10, 29]. Собираательно перечисленные выше 10 типов ВПЧ определяются почти в 20% случаев инвазивной карциномы в мире. Преобладающим невакцинным типом вируса, к которому развивается перекрестная защита при вакцинации квадριвалентной вакциной, относится ВПЧ 31 типа (70% случаев). Протективная эффективность вакцин против невакцинных типов ВПЧ ниже, чем для вакцинных типов вируса. В то же время случаи CIN II/III поражений, ассоциированных с перечисленными невакцинными типами вируса, ниже, чем для ВПЧ 16 и 18 типов.

Таким образом, вакцинопрофилактика ВПЧ-инфекции впервые в истории человечества открывает возможности превентивной борьбы с ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями. В первую очередь, это доказанное решение проблемы рака шейки матки – тяжелого инвалидизирующего и жизнеугрожающего заболевания женщин активного трудоспособного возраста. Кроме того, результаты недавнего опубликованного комбинированного ретроспективного анализа показали высокую эффективность квадριвалентной вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища (VIN и VAIN) среди вакцинированных женщин [12, 19] и рака аноректальной области среди мужчин. В этом контексте наилучших результатов можно достичь сочетанием скрининговых программ обследования с повсеместной разумной организацией плановой добровольной вакцинации населения России, особенно определенных медико-социальных контингентов: девственниц, подростков из группы рискованного поведения, сексуально-активных женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, гомосексуалистов и лиц с иммунодефицитом различного генеза. 

На сегодняшний день разработаны и успешно прошли процедуру лицензирования две профилактические вакцины против ВПЧ, эффективность которых была подтверждена результатами масштабных рандомизированных клинических исследований, – Гардасил и Церварикс. Обе вакцины содержат моноклеточные искусственно полученные капсиды, внешний вид которых не отличается по своим антигенным свойствам от частиц двух самых распространенных высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18. Вакцина Гардасил дополнительно содержит синтетические капсиды, имеющие внешнее сходство с двумя низкоонкогенными ВПЧ 6 и 11 типа, тем самым обеспечивая защиту от развития аногенитальных кондилом, вызываемых ВПЧ 6 и 11 типов.

введении менее 3 доз вакцины. При проведении анализа в группе пациенток вне зависимости от ВПЧ-статуса и приверженности вакцинации средняя эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN составила 44%.

Защитите ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Генитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов

КАЖДЫЙ
НА
СЧЕТУ



Реклама

Важная информация о вакцине ГАРДАСИЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина, применение которой показано девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет с целью профилактики рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых и диспластических заболеваний, генитальных кондилом и инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины или к тем или иным вспомогательным веществам. Лицам, у которых после введения одной из доз вакцины ГАРДАСИЛ имели место симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности, не следует вводить последующие дозы ГАРДАСИЛА.

В период проведения схемы вакцинации ГАРДАСИЛОМ следует избегать наступления беременности.

Вакцина не предназначена для лечения активных наружных генитальных поражений; рака шейки матки, вульвы или влагалища; цервикальной интраэпителиальной неоплазии (СИН), вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) или вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VaIN). После вакцинации ГАРДАСИЛОМ в некоторых случаях наблюдались синкопальные состояния, иногда сопровождаемые обмороком. В связи с этим после введения ГАРДАСИЛА пациенты в течение около 15 минут должны находиться под тщательным наблюдением.

ГАРДАСИЛ – торговая марка компании «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиала компании «Мерк и Ко., Инк.»



Copyright © 2010 «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиал компании «Мерк и Ко., Инк.»
Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США Все права защищены.

К числу связанных с вакцинацией нежелательных явлений, которые имели место у реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой не менее 1,0% и чаще, чем при использовании плацебо, относятся боль в месте введения, отечность, эритема, головная боль, зуд, образование кровоподтека, боль в конечности, лихорадка, тошнота и головокружение.

ГАРДАСИЛ следует вводить в форме 3 отдельных внутримышечных инъекций. Пациентам рекомендуют придерживаться следующей схемы вакцинации: 0, 2 и 6 месяцев.

Перед применением ГАРДАСИЛА ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

СЕГОДНЯ У ВАС ЕСТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ
ЗАЩИТИТЬ ЕЩЕ БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ


ГАРДАСИЛ®

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



Литература

Е.В. УВАРОВА, З.Х. КУМЫКОВА

ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004. С. 17–22.
2. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб.–М.: Медицина, 2003. 42 с.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. 2001. Т. 2. № 2. С. 2–4.
4. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, Й. Паавонен, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 6–7.
5. Розовская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 15–17.
6. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. М., 2006. С. 230–231.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Статистический ежегодный сборник / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
8. Waxman A.G. Cervical cancer screening in the early post vaccine era // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* Vol. 35. 2008. № 4. P. 537–548.
9. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // *J. Clin. Virol.* Vol. 32. 2005. Suppl. 1. P. S16–S24.
10. Brown D. et al. HPV types 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic types in addition to 16/18. Abstract G-1720b / The 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Chicago, 17–20 Sept. 2007).
11. Cripe T., Alderboru A., Anderson R., Pakkinen S., Bergman T., Haugen T., Petterson V. Human papillomavirus and cervical cancer // *New Biol.* 1995. Vol. 199. P. 450–463.
12. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis // *Int. J. Cancer.* Vol. 124. 2009. № 7. P. 1626–1636.
13. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // *New Engl. J. Med.* Vol. 356. 2007. № 19. P. 1944–1956.
14. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide // IARC CancerBase. № 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
15. Frisch M., Fenger C., van den Brule A.J.C., Sørensen P., Meijer C.J.L.M., Walboomers J.M.M., Adami H.O., Melbye M., Glimelius B. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses // *Cancer Res.* Vol. 59. 1999. № 3. P. 753–757.
16. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* Vol. 356. 2007. № 19. P. 1928–1943.
17. GLOBOCAN database // www-dep.iarc.fr/ last access 25.01.2007.
18. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9447. P. 1757–1765.
19. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9574. P. 1693–1702.
20. Kitchener H.C., Almonte M., Wheeler P. et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial // *Br. J. Cancer.* Vol. 95. 2006. № 1. P. 56–61.
21. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* Vol. 35. 2008. № 4. P. 633–643.
22. Muñoz N., Bosch F., Castellsagué X., Díaz M., de Sanjose S., Hammouda D., Shah K.V., Meijer C.J.L.M. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int. J. Cancer.* Vol. 111. 2004. № 2. P. 278–285.
23. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young woman: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9580. P. 2161–2170.
24. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // *Int. J. Cancer.* Vol. 118. 2006. № 12. P. 3030–3044.
25. Pulendran B., Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development // *Cell.* Vol. 124. 2006. № 4. P. 849–863.
26. Stanley M., Gissmann L., Nardelli-Haeftiger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination – implications for second generation vaccines // *Vaccine.* Vol. 26. 2008. Suppl. 10. P. K62–K67.
27. Tristan A., Flander A. Human papillomavirus (including vaccines) // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2007. № 17. P. 324–329.
28. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 // *Vaccine.* Vol. 24. 2006. № 27–28. P. 5571–5583.
29. Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // *J. Infect. Dis.* Vol. 199. 2009. № 7. P. 936–944.
30. Waggoner S.E. Cervical cancer // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9376. P. 2217–2225.

Е.В. УВАРОВА, Н.Х. ЛАТЫПОВА

Неспецифический вульвовагинит у девочек: оценка клинической эффективности лечения

1. Уварова Е.В. Интимная гигиена девочек // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2010. № 2. С. 82–86.
2. Гуркин Ю.А. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 5. С. 15–21.
3. Розанова И.Е. История интимной гигиены // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 3. С. 85–95.
4. Коломейцев М.Г. Репродуктивное образование и гигиена // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 2. С. 83–92.
5. Лосева О.К., Бехало В.А., Сысолятина И.А. Инфекции, передаваемые половым путем, – угроза репродуктивному здоровью подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 6. С. 74–87.