Нужна ли вакцинация против вируса папилломы человека взрослым женщинам?

Д.м.н., проф. Г.Н. МИНКИНА

Do adult women need vaccination against human papillomavirus?

G.N. MINKINA

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав. — проф. И.Б. Манухин) Московского государственного медико-стоматологического университета

Вакцины против вируса папилломы человека доказали свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях и разрешены к применению более, чем в 100 странах мира. Приоритетной популяцией для рутинной вакцинации признаны девочки-подростки, дополнительной — молодые сексуально-активные женщины до 26-летнего возраста. Квадривалентная вакцина гардасил высоко эффективна и у женщин от 24 до 45 лет. В статье приводятся данные клинических исследований квадривалентной вакцины, демонстрирующие ее эффективность в различных когортах взрослых женщин.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ-вакцины, гардасил.

Human papillomavirus vaccines have proven to be effective in randomized clinical trials and are permitted for use in more than 100 countries of the world. Female adolescents are admitted to be a priority population for routine vaccination and sexually active young women less than 26 years of age are an additional population for this. The quadrivalent vaccine gardasil is also highly effective in women aged 24 to 45 years. The paper gives the data of clinical trials of the quadrivalent vaccine, which show its efficacy in different groups of adult women.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, papillomavirus vaccines, gardasil.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ), инфицирующие кожу и слизистые оболочки аногенитального тракта, являются причиной самой распространенной сексуально-трансмиссивной инфекции, с которой многие женщины встречаются уже в первые годы сексуальной активности. Пик инфицированности ВПЧ во всех регионах мира наблюдается до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35—44 или 45—54 лет [3]. Вероятно, это отражает возрастающую социальную тенденцию разводов и новых партнерских отношений, формирующихся в старшем возрасте. Результаты исследований указывают на ~ 5% показатель новых инфекций ВПЧ «высокого риска» в год для женщин старше 35 лет [6, 20]. Причем исследования, проведенные в Канаде и Великобритании, свидетельствуют, что уровни инфицирования ВПЧ у молодых и у женщин старшего возраста аналогичны [13, 24].

Большинство ВПЧ-инфекций самостоятельно разрешаются, но, если инфекция персистирует, ВПЧ любого типа может привести к развитию сквамозных интраэпителиальных поражений, а ВПЧ-типов «высокого риска» — к развитию рака аногенитальной области [18]. Среди приблизительно 15 типов «высокого риска» развития рака наиболее распространенными являются ВПЧ 16-го и 18-го типа, на долю которых приходится не менее 70% всех случаев цервикального рака, 80% случаев рака вульвы и влагалища, 92% — анального рака [23]. Эти типы также ответственны за 25—30% интраэпителиальных поражений низкой степени и 50—70% интраэпителиальных поражений высокой степени. ВПЧ 6-го и 11-го типов, наиболее распространенные типы «низкого риска», являются причиной более 90% аногенитальных кондилом и респираторных папиллом у женщин и мужчин [15].

Рак шейки матки (РШМ), на 100% ассоциированный с ВПЧ, второй по частоте в структуре онкопатологии у женщин в глобальном масштабе [23]. Ежегодно в мире регистрируется около 0,5 млн новых случаев цервикального рака и, согласно прогнозу, в отсутствие активного вмешательства к 2020 г. это число увеличится более, чем на 700 000 случаев [23]. В РФ в 2009 г. зарегистрирован 14 351 новый случай РШМ, за последние 10 лет среднегодовой темп прироста стандартизированного показателя заболеваемости цервикальным раком составил 1,95% [1].

Еще 5 лет назад контроль над раком шейки матки зависел исключительно от скрининговых программ, базирующихся на цитологическом исследовании цервикальных мазков. Эта стратегия вторичной профилактики была успешной во многих экономически развитых странах, и тем не менее и в этих странах цервикальный рак все еще занимает высокое ранговое место в структуре онкологической заболеваемости молодых женщин. В развивающихся же странах, где скрининговые программы отсутствуют, наблюдается 80% всех новых случаев заболевания и 80% случаев смерти от цервикального рака [23]. В России, в отсутствие общегосударственной скрининговой программы, осуществляется оппортунистический скри-

© Г.Н. Минкина, 2011

e-mail: pr@msmsu.ru

нинг, результаты которого следует признать неудовлетворительными: более чем в 40% случаев болезнь диагностируется в запущенных стадиях [2].

Наиболее эффективной стратегией контроля над вирусными инфекциями, как известно, являются профилактические вакцины. Очевидная связь между ВПЧ-инфекцией и аногенитальным раком привела к созданию профилактических ВПЧ-вакцин. В настоящее время две вакцины доказали свою эффективность в рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях и разрешены к применению более, чем в 100 странах мира: квадривалентная ВПЧ 6/11/16/18 вакцина гардасил (Merck&Co) и бивалентная ВПЧ 16/18 вакцина церварикс (GlaxoSmithKline). Обе вакцины высокоиммуногенны и имеют хороший профиль безопасности [25].

Как все профилактические вакцины, ВПЧ-вакцины максимально проявляют свою эффективность, если назначены до встречи с вирусом, поэтому приоритетной популяцией для рутинной вакцинации однозначно признаны девочки-подростки до сексуального дебюта. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, Европейского центра по профилактике и контролю над заболеваемостью и Экспертного совета по иммунизации США [8, 16, 30] плановая вакцинация 11—13-летних девочек включена в национальные программы иммунизации многих стран мира и проводится в отдельных регионах РФ. Дополнительной популяцией для рутинной вакцинации, по мнению экспертов, являются молодые женщины до 26-летнего возраста, и многие программы предусматривают эту «дополнительную» вакцинацию. Более того, в странах Евросоюза, США, Австралии и ряде других, квадривалентная вакцина зарегистрирована для применения у женщин до возраста 45 лет. На чем основаны эти рекомендации? Целесообразна ли массовая вакцинация молодых сексуально-активных женщин, среди которых определенная часть, вероятно, уже имела контакт с вакцинными типами вируса? Нужна ли вакцинация женщинам среднего возраста? Возможна ли вакцинация женщин, имевших в анамнезе ВПЧ-поражение аногенитальной области? Необходим ли превакцинальный ВПЧ-тест? Ответы на эти вопросы базируются на данных клинических исследований ВПЧ-вакцин и, прежде всего, квадривалентной вакцины гардасил.

Профилактическая эффективность квадривалентной вакцины изучалась во II и III фазах клинических исследований у девочек и женщин от 15 до 26 лет (V501-007, FUTURE I [*n*=5455], FUTURE II [*n*=12167]) и женщин от 24 до 45 лет (V501-019 [*n*=3819]) [11, 12, 17, 19]. В исследование включались здоровые небеременные женщины с отсутствием в анамнезе генитальных кондилом, анормальных Пап-тестов и имевшие в течение жизни не более четырех сексуальных партнеров (критерий включения у 15—26-летних) или независимо от числа сексуальных партнеров (исследование у 24—45-летних). Вакцина назначалась без прескрининга на присутствие ВПЧ-инфекции, т.е. независимо от исходного ВПЧ-статуса.

Женщины, включенные в исследование, получили три внутримышечные инъекции гардасила или плацебо: 1-я инъекция в назначенный день, 2-я — через 2 мес и 3-я — через 6 мес после производства 1-й инъекции. Цервикальные мазки для тонкослойного Пап-тестирования, мазки с шейки матки, вульвы, влагалища и анальной области для ПЦР-анализа на ДНК ВПЧ, а также сыворотку крови на антитела к ВПЧ получали непосредственно перед введением первой дозы вакцины и затем с регулярными интервалами; согласно алгоритму выполнялась кольпоскопия и биопсия с ВПЧ-типированием.

Основной анализ эффективности квадривалентной вакцины был выполнен в протокольной популяции, которая состояла из женщин, получивших все три дозы вакцины, выполнивших все процедуры протокола, исходно серонегативных и ДНК-негативных по отношению к соответствующим типам ВПЧ и ДНК-негативных через месяц после завершения вакцинации. В дополнительный анализ включены все женщины, участвующие в исследовании, независимо от исходного ВПЧ-статуса и соблюдений процедур протокола.

Конечные точки эффективности включали ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 персистирующую инфекцию, предраковые заболевания шейки матки (*cervical intraepithelial neoplasia* — CIN II—III степени) и *adenocarcinoma in situ* (AIS), предраковые заболевания вульвы (*vulvar intraepithelial neoplasia* — VIN II—III степени), влагалища (*vaginal intraepithelial neoplasia* — VaIN II—III степени), а также все случаи CIN и генитальные кондиломы.

У 15—26-летних серо- и ДНК-негативных женщин результаты 3-летнего, в среднем, наблюдения продемонстрировали 98—100% эффективность вакцины в профилактике ВПЧ 6/11/16/18, ассоциированных с CIN II—III степени и AIS, VIN II—III степени, VaIN II—III степени и генитальными кондиломами [11, 12]. В дополнение к защите против четырех вакцинных типов, квадривалентная вакцина также обеспечивала частичную перекрестную защиту против персистирующей инфекции и цервикальных поражений, вызванных десятью невакцинными типами ВПЧ высокого риска, включая ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, которые филогенетически родственны ВПЧ 16 и 18. Эта протективная эффективность значительно варьировала в зависимости от изучаемой популяции, но часто была на клинически значимом уровне. Так, у женщин, исходно серонегативных и ДНК-негативных в отношении всех 14 онкогенных типов ВПЧ, вакцинация привела к 33% редукции CIN II—III степени и AIS, ассоциированных с десятью невакцинными типами ВПЧ высокого риска [4, 29].

В когорте инфицированных женщин, которые при включении в исследование были серопозитивны или ПЦР-позитивны к одному или более вакцинным типам ВПЧ, оценена эффективность квадривалентной вакцины против поражений, связанных с вакцинными типами, к которым женщины были исходно негативны. Большинство женщин в этой когорте оказались позитивны только к одному вакцинному типу, наиболее часто к ВПЧ 16-го типа (11,3% серопозитивных) и наименее часто к ВПЧ 11-го типа (2,0% серопозитивных). Показано, что эти женщины получали пользу от вакцинации, поскольку вакцина обеспечивала защиту от поражений, вызванных оставшимися вирусными типами: 100% защиту от CIN II—III степени и 94% — от поражений наружных гениталий [10].

В объединенном анализе трех исследований была также оценена эффективность квадривалентной ВПЧ-вакцины против поражений, обусловленных вакцинными типами (6, 11, 16, 18), к которым исходно женщины были серопозитивны, но ПЦР-негативны (активная инфекция отсутствует) [21]. В результате более чем 3-летнего наблюдения вакцина показала 100% эффективность (0 вакцинных случаев против 7 в группе плацебо) в отношении CIN любой степени, обусловленных вакцинным типом, кото-

рым они прежде были инфицированы, и 100% эффективность (0 вакцинных против 8 случаев в группе плацебо) против всех наружных генитальных поражений. Коэффициент заболеваемости у серопозитивных реципиентов группы плацебо составил 0,2 на 100 женщин-лет, как для цервикальных поражений, так и для поражений наружных гениталий. Таким образом, предшествующая инфекция не обеспечивает полной защиты от последующей реинфекции тем же ВПЧ-типом или от ВПЧ-реактивации, и эти женщины также получают пользу от вакцинации [21].

Полученные данные согласуются и с результатами иммунологических исследований, которые показали, что уровни сывороточных антител у ранее инфицированных женщин, которые были ДНК-негативны к ВПЧ, являлись низкими, а после вакцинации титры антител у этих женщин превышали их значения у исходно серонегативных субъектов [28]. Следовательно, у женщин, которые имеют естественный иммунитет к ВПЧ, вакцины могут играть положительную роль [26, 27].

Вакцина не эффективна в отношении текущей инфекции вакцинными типами ВПЧ (у ПЦР-позитивных исходно) и уже существующих ВПЧ-ассоциированных поражений [9]. Вместе с тем, по данным исследований, вакцинация женщин, которые подверглись конизации шейки матки или эксцизионному лечению по поводу поражений наружных гениталий, уменьшает число рецидивных заболеваний [14]. У женщин, которым в ходе исследования выполнена цервикальная эксцизия (587 получивших квадривалентную вакцину и 763 реципиента группы плацебо), эффективность вакцины против CIN любой степени в постлечебный период составила 47%, а против CIN, ассоциированных с вакцинным типом ВПЧ — 74% (95% ДИ <0, 97). В подгруппе женщин, которые подверглись эксцизии по поводу заболеваний наружных гениталий (222 получивших вакцину и 306 реципиентов группы плацебо), эффективность вакцины в постлечебный период при VIN I—III степени, VaIN I—III степени или генитальных кондиломах составила 44% и 79% в отношении этих поражений, обусловленных ВПЧ 6/11/16/18 [14].

Квадривалентная вакцина приносит пользу и женщинам среднего возраста. Уровни сероконверсии у женщин 24—45 лет по отношению к вакцинным типам ВПЧ были высокими — 97—99% [19]. В исследовании профилактической эффективности примерно $^{2}/_{3}$ женщин этого возрастного диапазона были исходно серонегативны и ДНК-негативны по отношению ко всем четырем вакцинным типам, хотя количество половых партнеров не являлось критерием включения в исследование. Среди тех, кто имел признаки перенесенной ВПЧ-инфекции, большинство были серопозитивны только по отношению к одному из четырех вакцинных типов ВПЧ, а значит, они получили полную защиту от оставшихся трех типов. Через 2,2 года наблюдения у вакцинированных женщин на 91% снизился комбинированный показатель персистирующей инфекции и цервикальных (вульварных, вагинальных) заболеваний, вызванных 6-м, 11-м, 16-м и 18-м типами ВПЧ, по сравнению с таковым в группе принимавших плацебо. Уровни эффективности были практически одинаковы для женщин 24—35 и 35—45 лет — 92% и 89% соответственно. Для всей когорты женщин 24—45 лет, независимо от исходного ВПЧ-статуса, протективная эффективность квадривалентной вакцины была существенно выше у женщин старшей возрастной подгруппы по сравнению с более молодыми (41 против 24%), что указывает на более высокий уровень активной ВПЧ-инфекции у женщин более молодого возраста [19].

На вопрос о необходимости ВПЧ-скрининга перед ВПЧ-вакцинацией эксперты дают отрицательный ответ, считая его непрактичным и ненужным [27]. Во-первых, не существует коммерчески доступных серологических тестов на ВПЧ, т.е. наличие предшествующей инфекции не может быть установлено. Во-вторых, в настоящее время не существует и официально утвержденных тестов для генотипирования ВПЧ. В-третьих, маловероятно, что женщины инфицированы (прежде или в настоящее время) всеми вакцинными ВПЧ-типами или даже обоими высокоонкогенными типами ВПЧ — 16-м и 18-м [5, 19, 22]. Наконец, ВПЧ-тестирование увеличивает стоимость программ вакцинации, а психологически последствия позитивного теста могут быть нежелательными [7].

Таким образом, квадривалентная вакцина гардасил обеспечивает высокий уровень защиты от инфекций и заболеваний, ассоциированных с 6-м, 11-м, 16-м и 18-м типами ВПЧ, у исходно серо- и ДНК-негативных по отношению к этим типам женщин 15—45 лет. Кроме того, наблюдается частичная перекрестная защита от 10 других невакцинных ВПЧ-типов «высокого риска». Женщины с текущей инфекцией, вызванной одним или более вакцинными типами вируса, получают защиту от этой инфекции и заболевания, которое может быть вызвано оставшимися вакцинными ВПЧ-типами, а после элиминации инфекции защищены от реинфекции тем же вакцинным типом ВПЧ. Вакцинация женщин, которые подверглись эксцизионной терапии по поводу CIN или поражений наружных гениталий, полезна как профилактика рецидивного заболевания. Следует подчеркнуть, что ВПЧ-вакцинация сексуально-активных женщин не заменяет цервикальный скрининг, но в комбинации со скрининговыми программами позволит существенно снизить заболеваемость аногенитальным раком, особенно цервикальным, а вакцинация квадривалентной вакциной позволит снизить и заболеваемость генитальными кондиломами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. http://www.oncology.ru/service/statistics/
2. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2008; 56.
3. *Bosch F.X., Burchell A.N., Sciffman M. et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008; 24: Suppl 10: K1—K16.
4. *Brown D.R., 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 generally HPV-naive women aged 16—26 years. J Infect Dis 2009; 199: 7: 926—935.

5. *Clifford G.M., Gallus S., Herrero R. et al*. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005; 366: 9490: 991—998.
6. *Coupe V.M., Berkhof J., Bulkmans N.W. et al*. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. Br J Cancer 2008; 98: 3: 646—651.
7. *Cuschieri K.S., Horne A.W., Szarewski A., Cubie H.A*. Public awareness of human papillomavirus. J Med Screen 2006; 13: 4: 201—207.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. 2008 Jan, 1-57 online]. Available from URL: http:// www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0801_GUI_Introduction_of_HPV_Vaccines_in_EU.pdf.
9. European Medicines Agency. Gardasil (human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] recombinant, absorbed): summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm.
10. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. J Infect Dis 2007; 196: 10: 1438—1446.
11. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 19: 1915—1927.
12. *Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al*. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 19: 1928—1943.
13. *Grainge M.J., Seth R., Guo L. et al*. Cervical human papillomavirus screening among older women. Emerg Infect Dis 2005; 11: 11: 1680—1685.
14. *Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J. et al*. Impact of Gardasi® in women who have undergone definitive therapy. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN 2010): 9th International Multidisciplinary Congress [abstract no. SS 4-3] Monte Carlo 2010; abstract no. SS 4—3.
15. *Lacey C.J.N., Lowndes C.M., Shah K.V*. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine 2006; 24: Suppl. 3: 35—41.
16. *Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M. et al*. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: RR-2: 1—24.
17. *McCormack P.L., Joura E.A*. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®) A Review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. Drugs 2010; 70: 18: 2449—2474.
18. *Munoz N., Bosch F.X., Castellsaguer X. et al*. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111: 2: 278—285.
19. *Munoz N., Manalastas Jr R., Pitisuttithum P. et al*. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373: 9679: 1949—1957.
20. *Munoz N., Mendez 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; 15: 2077—2087.
21. *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.
22. *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 women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial (Patricia trial). Lancet 2007; 369: 9580: 2161—2170.
23. *Parkin D.M., Bray F*. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24: Suppl 3: 11—25.
24. *Sellors J.W., Karwalajtys T.L., Kaczorowski J. et al*. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ 2003; 168: 4: 421—425.
25. *Stanley M*. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. Clin Oncol 2008, doi:10.1016/j.clon.2008.04.006/
26. *Stanley M*. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006; 24: Suppl 1: 16—22.
27. *Szarewski A*. HPV vaccine: Cervarix. Expert Opin Biol Ther 2010; 10: 3: 477—487.
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 2006; 24: 27—28: 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 2009; 199: 7: 936—944.
30. World Health Organization. WHO position on HPV vaccines. Vaccine 2009; 27: 7236—7237.