

Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности

Ю.Э. Доброхотова[✉], Е.И. Боровкова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор литературы, посвященный профилактике развития рака шейки матки путем проведения вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время внедрены 3 вакцины: 4-валентная вакцина от 6, 11, 16 и 18-го типов ВПЧ, 9-валентная вакцина от 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типов и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов. Вакцинация обеспечивает защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний. После иммунизации сероконверсия развивается у 93–100% женщин и у 99–100% мужчин и эффективна в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности. Гинекология. 2021; 23 (2): 125–130. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200742

REVIEW

Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety

Yuliya E. Dobrokhotova[✉], Ekaterina I. Borovkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article provides a literature review on the prevention of cervical cancer by human papillomavirus (HPV) vaccination. Currently, 3 vaccines are available: the 4-valent vaccine against HPV types 6, 11, 16 and 18, the 9-valent vaccine against HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 and the bivalent vaccine against HPV types 16 and 18. Vaccination provides protection for women and men against infection with HPV and further development of HPV-associated diseases. Following immunization, seroconversion develops in 93–100% of women and in 99–100% of men and is effective in preventing incident and persistent HPV infection as well as cervical intraepithelial neoplasia. HPV immunization is ineffective in treating an existing HPV infection, genital warts, or anogenital intraepithelial neoplasia. HPV vaccination status does not affect recommendations for cervical cancer screening.

Keywords: human papillomavirus, vaccination, cervical cancer

For citation: Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety. Gynecology. 2021; 23 (2): 125–130. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200742

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем, передающимся половым путем и вызывающим широкий спектр заболеваний с генитальной и экстрагенитальной локализацией. В настоящее время изучено более 200 типов ВПЧ, которые разделены на группы высокого и низкого онкогенного риска [1].

Стойкая вирусная инфекция с генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска вызывает практически все виды рака шейки матки. Генотипы ВПЧ 16 и 18 обуславливают примерно 70% случаев рака шейки матки в мире, а типы 31, 33, 45, 52 и 58 – еще 20%. ВПЧ типов 16 и 18 также связаны с развитием почти 90% случаев анального рака, рака ротоглотки, вульвы, влагалища и рака полового члена. ВПЧ типов 6 и 11 являются причиной до 90% случаев всех ано-

генитальных бородавок. ВПЧ крайне контагиозен, использование презерватива не защищает от заражения. В связи с этим вакцины разработаны как для защиты от заражения ВПЧ-инфекцией, так и для предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний [2–4].

В настоящее время в мире зарегистрировано 3 вакцины от ВПЧ [1]:

- 4-валентная вакцина от 6, 11, 16 и 18-го типов;
- 9-валентная вакцина от 6, 11, 16, 18, а также 31, 33, 45, 52 и 58-го типов;
- бивалентная вакцина – от 16 и 18-го типов вируса.

Все профилактические вакцины необходимы для предотвращения начальной инфекции ВПЧ и последующих поражений, связанных с ней. Терапевтические вакцины,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katyanyikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN-код: 8897-8605

[✉]Yuliya E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Ekaterina I. Borovkova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Katyanyikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN code: 8897-8605

предназначенные для индукции регресса уже существующих ВПЧ-ассоциированных поражений, находятся пока в стадии разработки [1].

Вакцинация женщин от ВПЧ обеспечивает надежную защиту от раковых заболеваний, возникающих в результате персистирующей вирусной инфекции. Профилактический эффект лучше всего изучен при раке шейки матки, который является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире [2–6].

По данным исследования G. Sanders и A. Taira показано, что вакцинация всех 12-летних девочек в США позволит ежегодно предотвращать более 200 тыс. ВПЧ-инфекций, 100 тыс. аномальных результатов цитологического мазка и 3300 случаев рака шейки матки [2].

Суммарное количество ВПЧ-ассоциированных раковых и предраковых заболеваний у мужчин меньше, чем у женщин. Но общая польза от вакцинации перевешивает ее потенциальные риски, и вакцинация должна проводиться в возрастном отрезке 9–26 лет [7]. Различные модели показали, что вакцинация мужчин и женщин более эффективна для снижения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, чем вакцинация только женщин [8–10].

В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) США, рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ всех женщин и мужчин в следующих возрастных диапазонах [11–13]:

- Рутинная вакцинация в возрасте от 9 до 12 лет.
- Вакцинация пациентов с 13 до 26 лет, если ранее прививка не проведена или еще не завершена серия вакцинации.
- Для взрослых 27 лет и старше рутинная вакцинация обычно не рекомендуется; решение вопроса о ее проведении должно приниматься на индивидуальной основе.

Исследования показали, что вакцинация против ВПЧ является иммуногенной, эффективной и безопасной у женщин до 45 лет. Эти рекомендации согласуются с заключением других экспертных групп в США и в Европе, включая Американскую академию педиатрии, Американскую академию семейных врачей, Американский колледж акушеров-гинекологов, Американское онкологическое общество и Американское общество клинической онкологии по профилактике рака шейки матки [14–16].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует сместить основные акценты вакцинопрофилактики на девушек в возрасте от 9 до 14 лет, а для других возрастов вакцинацию проводить только в случае наличия экономических ресурсов в стране. По рекомендациям Американского общества клинической онкологии для стран с ограниченными ресурсами приоритетным остается проведение ежегодного цитологического скрининга на рак шейки матки [17, 18].

В пределах рекомендуемого возрастного диапазона оптимальным временем для иммунизации против ВПЧ является период до начала половой жизни. Ни одна из доступных вакцин против ВПЧ не лечит, не ускоряет клиренс вируса и регресс уже развившихся вирус-ассоциированных заболеваний. Наличие аномального теста по Папаниколау, генитальных бородавок или ВПЧ не является противопоказанием к проведению иммунизации [17].

В России 4-валентная вакцина зарегистрирована для применения у девушек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения следующих заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов:

- рак шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала;
- аногенитальных кондилом (condiloma acuminata);

- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3-й степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*;
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища 1/2/3-й степени;
- внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3-й степени.

График вакцинации зависит от возраста пациента [10, 16, 17]. В возрасте от 9 до 13 лет вводится 2 дозы вакцины с интервалом в 6 мес. Если вторую дозу вводили менее чем через 5 мес после первой, инъекцию следует повторять минимум через 12 нед после второй дозы и минимум через 5 мес после первой.

С 14 лет вакцинация проводится трехкратно по схеме 0–2–6 мес. Минимальный интервал между первыми 2 дозами составляет 4 нед, между второй и третьей дозами – 12 нед, а между первой и третьей дозами – 5 мес. Если препарат вводился с более коротким интервалом, инъекцию следует повторять после минимального рекомендуемого промежутка с момента окончания самой последней дозы. Максимальный интервал между первой и третьей дозами вакцины составляет 12 мес [19].

Вакцину против ВПЧ можно безопасно проводить одновременно с другими прививками (столбняк, коклюш, дифтерия, инактивированная вакцина от полиомиелита), но делать укол необходимо в другое анатомическое место. Это не оказывает негативного влияния на формирование иммунного ответа профилируемых заболеваний [20, 21].

Эффективность 2 доз вакцины в возрасте до 13 лет имеет сходную или большую иммуногенность по сравнению с 3 дозами у женщин старшего возраста [21]. Это доказано в исследовании 1518 участниц, отобранных случайным способом для вакцинации 9-валентной вакциной. Показано, что титры сформированных противовирусных антител неизменно выше среди девушек в возрасте от 9 до 14 лет, которым введено 2 дозы вакцины с интервалом в 6 или 12 мес, по сравнению с женщинами в возрасте от 16 до 26 лет, которые получили 3 дозы вакцины в течение 6 мес [20–22].

В другом исследовании, включившем более 590 тыс. жительниц Дании, доказано, что вакцинация с 14 лет вне зависимости от дозирования (2 или 3 дозы вакцины) связана со значительным снижением риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) III по сравнению с невакцинированными пациентками [22].

Вакцинация против ВПЧ может проводиться без специальной подготовки и обследования. Серологическое или ВПЧ-тестирование не требуется [17]. Тестирование на беременность также необязательно. Из-за возможного обморока рекомендуется после введения препарата выдерживать 15-минутный период в сидячем или лежащем положении [17].

Поствакцинальные серологические тесты не проводятся, так как нет никаких доказательств, что титр антител свидетельствует об эффективности препарата. Вакцины против ВПЧ продемонстрировали надежную защиту от заболеваний, связанных с ВПЧ, и нет никаких доказательств необходимости проведения ревакцинации. Для пациентов, которые уже завершили серию прививок против ВПЧ с использованием 2- или 4-валентного препарата, ревакцинация 9-валентной вакциной, вероятно, имеет незначительную индивидуальную пользу.

Особые случаи

1. Беременные и кормящие. Проведение вакцинации от ВПЧ во время беременности не рекомендуется из-за ограниченной информации о ее безопасности. Однако есть данные, что при непреднамеренном введении вакцины во время беременности риск развития

акушерских осложнений не повышается. Вакцинация разрешена на фоне грудного вскармливания, поскольку субъединичные вакцины не влияют на его безопасность [17, 18].

2. Наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Наличие в анамнезе генитальных бородавок, положительного результата теста на ВПЧ или аномального мазка на онкоцитологию с шейки матки, влагалища, вульвы или анального канала указывает на предшествующую ВПЧ-инфекцию, но необязательно связанную с типами вируса, включенными в вакцину. Вакцинация рекомендуется лицам в возрасте от 9 до 45 лет даже при наличии доказательств существования предшествующей инфекции [23]. Однако пациентов следует проинформировать, что вакцинация не окажет терапевтического эффекта на существовавшую ранее ВПЧ-инфекцию или заболевание, связанное с вирусом, а потенциальная польза от вакцинации против ВПЧ не так велика, как если бы они были вакцинированы до своего полового дебюта [1, 3, 12].

3. Пациенты с ослабленным иммунитетом. Пациенты с ослабленным иммунитетом (дефицит антител к В-лимфоцитам, полные или частичные дефекты Т-лимфоцитов, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, трансплантация, аутоиммунное заболевание и иммуносупрессивная терапия), особенно реципиенты трансплантата и ВИЧ-инфицированные с количеством клеток CD4 < 200 клеток/мкл, имеют особенно высокий риск заболевания, связанного с ВПЧ [20, 24]. Вакцинация против ВПЧ с применением 3 доз рекомендуется всем пациентам в возрасте до 26 лет, если они еще не привиты ранее.

Эффективность и иммуногенность

Сероконверсия – это выработка организмом специфических антител или повышение их титров в ответ на присутствие какого-либо антигена, который попадает в организм, как правило, в результате инфекции или вакцинации. После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакцинами частота сероконверсии антител составляет от 93 до 100% у женщин и от 99 до 100% у мужчин [1, 13, 22–24]. Выявленные титры антител выше у молодых (до 26 лет), чем у людей среднего возраста. Не существует определенного минимального порогового титра антител, необходимого для защиты, но показано, что сероконверсия снижает риск повторного заражения ВПЧ [24].

Все первоначальные исследования эффективности ограничены сексуально активными женщинами в возрасте от 15 лет и старше. Для каждой из трех вакцин средние геометрические титры (GMT) поствакцинальных антител у женщин в возрасте от 9 до 15 лет в 2 раза выше, чем у женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Аналогичным образом GMT поствакцинальных антител у мужчин в возрасте от 9 до 26 лет по крайней мере сопоставимы с таковыми у женщин в возрасте от 16 до 26 лет [25, 26]. При непосредственном сравнении иммуногенности 4- и 2-валентных вакцин против ВПЧ у женщин в возрасте от 18 до 45 лет иммунизация 2-валентной вакциной индуцировала GMT сывороточных нейтрализующих антител в 2,3–4,8 раза выше для ВПЧ 16-го типа и в 6,8–9,1 раза выше для ВПЧ 18-го типа во всех возрастных группах по сравнению с 4-валентной вакциной [27]. Однако неизвестно, влияет ли индукция более высоких титров антител к ВПЧ 16 и 18-го типа на степень и продолжительность защиты.

Вакцинация против ВПЧ эффективна в профилактике заболеваний шейки матки, включая интраэпителиальную

неоплазию (CIN II или III) и аденокарциному *in situ*. Это продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях 4-, 9- и 2-валентных вакцин и подтверждено популяционными данными из регионов, сообщающих о снижении частоты заболеваний шейки матки после внедрения вакцинации. Кроме того, показано, что 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ дополнительно снижают частоту развития интраэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN – vaginal intraepithelial neoplasia) и вульвы (VIN – vulvar intraepithelial neoplasia). Эффективность вакцинации наиболее высока у тех, у кого ранее не было ВПЧ-инфекции [28].

В крупных исследованиях, проведенных для лицензирования вакцин против ВПЧ, исходный статус инфекции определялся с помощью серологического тестирования и обнаружения ДНК в образцах шейки матки.

Четырехвалентная вакцина против ВПЧ

В двух крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнивали 4-валентную вакцину против ВПЧ с плацебо среди более чем 17 тыс. женщин в возрасте от 15 до 26 лет. Через 3 года эффективность вакцины для профилактики CIN II–III составила от 97 до 100%. Эффективность профилактики VIN II–III и VaIN II–III на уровне 100% среди групп, привитых до инфицирования [20, 21].

Девятивалентная вакцина против ВПЧ

Международное рандомизированное исследование сравнивало 9-валентную вакцину с 4-валентной у 14 тыс. женщин в возрасте от 16 до 26 лет [29]. Эффективность 9-валентной вакцины для предотвращения CIN II–III, VIN II–III и VaIN II–III, связанных с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 (типы, не содержащиеся в 4-валентной вакцине), составила 97%. В общей популяции участников исследования показатели заболеваемости цервикальной, влагалищной и вульварной неоплазией оказались одинаковыми среди женщин, получавших 9-валентную вакцину, и женщин, получавших 4-валентную вакцину (14 случаев/1000 человеко-лет в обеих группах).

Бивалентная вакцина против ВПЧ

Два больших рандомизированных исследования сравнивали 2-валентную вакцину против ВПЧ с плацебо или вакциной-компаратором не из ВПЧ у женщин в возрасте от 15 до 25 лет [1, 3, 28]. В обоих исследованиях эффективность вакцины оказалась высокой в группах, не зараженных ВПЧ. Например, в одном из исследований, в котором участвовали более 18 тыс. женщин, эффективность в профилактике CIN II–III, вызванной онкогенными типами ВПЧ, через 4 года наблюдения составила 99% среди незараженных пациенток. При анализе эффективности вакцинации у пациенток, уже инфицированных ВПЧ, эффективность бивалентной вакцины составляла 65% для CIN II и 93% для CIN III [21, 22].

В исследовании 5752 женщин старше 25 лет, которые привиты 2-валентной вакциной или плацебо, наблюдение продолжалось в течение 84 мес. В конце 6-го года CIN I выявлена у 22% пациенток. Среди тех, кто ранее не имел инфекции ВПЧ, эффективность вакцины составила 91% [21, 22].

В систематическом обзоре исследований, оценивающих частоту заболеваний, связанных с ВПЧ, через 5–9 лет после вакцинации, выявление CIN II–III и карциномы *in situ* снизилось на 51% в возрасте 15–19 лет (относительный риск 0,49, 95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,58) и на 31% среди женщин в возрасте от 20 до 24 лет (относительный риск 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84) [7]. Снижение частоты заболеваний шейки матки оказалось наибольшим в странах

с высоким уровнем охвата вакцинацией. В исследовании из Нью-Мексико в США, где охват вакцинацией варьировался от 17 до 40%, частота CIN постоянно снижалась среди женщин в возрасте от 15 до 19 лет в период между 2007 и 2014 г. (сокращение на 10–40% ежегодно для CIN II и CIN III соответственно) [15, 16].

Аногенитальные бородавки

Клинические испытания продемонстрировали эффективность применения 4-валентной вакцины против ВПЧ для предотвращения аногенитальных бородавок (*condylomata acuminata*), которые чаще всего вызваны ВПЧ 6 и 11-го типов. Двухвалентная вакцина не предотвращает риска развития аногенитальных бородавок.

В большом рандомизированном исследовании среди женщин в возрасте от 16 до 24 лет эффективность 4-валентной вакцины для профилактики кондилом вульвы и влагалища составила 100% для ранее не инфицированных и от 70 до 78% среди ранее инфицированных ВПЧ [17].

В наблюдательном исследовании, включившем около 400 тыс. датских женщин, родившихся в период с 1989 по 1999 г., применение 4-валентной вакцины связано со значительно более низким риском развития генитальных бородавок (229 случаев среди 248 403 вакцинированных против 2241 случай среди 151 367 непривитых людей в течение 3,5 года наблюдения) [29].

В исследовании, проведенном в Австралии, частота рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани у детей снизилась с 0,16 до 0,02 случая на 100 тыс. детей в возрасте от 5 до 9 лет после введения в национальную программу обязательной вакцинации женщин 4-валентной вакциной [1]. В некоторых небольших исследованиях также высказано предположение, что вакцинация против ВПЧ связана с уменьшением потребности в хирургическом вмешательстве у пациентов с уже существующим респираторным папилломатозом [2].

Продолжительность иммунитета после введения вакцины

Защита от развития неоплазии шейки матки, влагалища и вульвы сохраняется как минимум в течение 10 лет и связана со стабильно высоким уровнем антител после вакцинации [2, 3, 21]. Следует заметить, что точный уровень антител, необходимый для защиты от инфекции, неизвестен.

Безопасность

Все вакцины против ВПЧ имеют документально подтвержденную безопасность, и обширные данные после лицензирования (после одобрения и клинического использования) 4-валентной вакцины подтверждают ее профиль безопасности. Все вакцины представляют собой вирусоподобные частицы (VLP), которые имитируют вирусный капсид, не содержат генетического материала и производятся в биологических системах, имеющих надежные данные о безопасности [1, 21].

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин Всемирной организации здравоохранения заявил, что профиль выгоды и риска для вакцины от ВПЧ остается благоприятным [29].

Четырехвалентная вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением местных реакций в области инъекции. Синкопальные реакции после вакцинации отмечаются достаточно часто у подростков, в связи с чем после введения препарата рекомендуется в течение 10–15 мин оставаться в сидячем или лежачем положении [29, 30].

В период с июня 2006 по март 2013 г. в США распространено приблизительно 57 млн доз 4-валентной вакцины. За

это время Система сообщений о побочных эффектах вакцины (VAERS) получила 21 194 сообщения о побочных эффектах после иммунизации среди женщин. Подавляющее большинство (92%) из них считались умеренными [30]. Среди серьезных событий наиболее часто отмечались головная боль, тошнота, рвота, усталость, головокружение, обморок и общая слабость. Не выявлено повышенного риска развития синдрома Гийена–Барре по сравнению с другими вакцинами в аналогичных возрастных группах [31].

Независимый комитет по безопасности пришел к выводу, что синкопальные события в тот же день (отношение шансов 6,0, 95% ДИ 3,9–9,2) и местные кожные реакции в течение 2 нед после вакцинации (отношение шансов 1,8, 95% ДИ 1,3–2,4) – единственные побочные эффекты, которые могут быть связаны с введением вакцины [10, 18].

Среди других возможных нежелательных явлений от вакцинации описаны:

- Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Риск ВТЭ, по сообщениям VAERS, выше для 4-валентной вакцины по сравнению с другими вакцинами. Из 31 пациента с тромбоэмболией, зарегистрированных в течение 2008 г., 28 (90%) имели известный фактор риска (прием комбинированных оральных контрацептивов, семейный анамнез нарушения свертываемости крови). Кроме того, в исследовании 1,6 млн датских женщин, из которых 30% получили 4-валентную вакцину против ВПЧ, зарегистрировано 4 тыс. случаев ВТЭ, но не выявлено никакой связи между вакциной и ВТЭ [21].
- Риск развития анафилактической реакции на введение 4-валентной вакцины не подтвержден. В национальной программе массовой вакцинации в Австралии частота анафилаксии составляла 2,6 на 100 тыс. доз [31]. Однако проведенный далее анализ каждого случая не выявил связи между изучаемыми событиями. В системе эпиднадзора VAERS США общий коэффициент риска развития анафилактической реакции на введение препарата составил 0,1 случая на 100 тыс. распределенных доз [8].
- Риск развития неврологических реакций. Сообщалось о возможной причинно-следственной связи между вакцинацией против ВПЧ и развитием рассеянного склероза и других демиелинизирующих расстройств. В исследовании почти 4 млн шведских и датских женщин в возрасте от 10 до 44 лет проведение 4-валентной вакцинации не связано с демиелинизирующими заболеваниями, включая рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит и острый диссеминированный энцефаломиелит [31].

По поводу 9-валентной вакцины имеется значительно меньше данных, чем для 4-валентной вакцины. Хотя общий профиль безопасности выглядит аналогичным. При анализе 7 исследований, в которых более 15 тыс. человек получали по меньшей мере 1 дозу 9-валентной вакцины, наиболее распространенными побочными эффектами стали слабые или умеренные реакции в месте инъекции (боль, эритема и отек) [31]. Это происходило несколько чаще, чем с 4-валентной вакциной. Частота системных побочных эффектов (головная боль, лихорадка, тошнота, головокружение) оказалась одинаковой у 9- и 4-валентной вакцин. Серьезные побочные эффекты имели место менее чем у <0,1% пациентов.

Бивалентная вакцина. Данные крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований показывают, что бивалентная вакцина против ВПЧ безопасна. В исследовании, включившем более 18 тыс. женщин в возрасте от 15 до 25 лет, не выявлено серьезных побочных эффектов от

вакцинации. В США получено 52 сообщения в VAERS о побочных эффектах после введения 2-валентной вакцины до сентября 2011 г., и 98% из них признаны несерьезными [31].

В некоторых странах, таких как Австралия, Великобритания и Дания, достигнут относительно высокий уровень охвата вакцинацией против ВПЧ (>60%) за счет включения вакцины в национальные программы вакцинации [11, 12, 31]. В США предполагаемый охват вакцинацией среди женщин и мужчин в возрасте от 13 до 17 лет составляет 63 и 50% (для 1 дозы вакцины) и 42 и 28% (для полного курса вакцинации) [21, 29, 31].

Резюме и рекомендации

- В настоящее время разработаны и внедрены 3 вакцины от ВПЧ: 4-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, 9-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов.
- Вакцинация 9-, 4- или 2-валентной вакциной против ВПЧ обеспечивает защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний.
- В соответствии с рекомендациями АСІР рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ для женщин (класс 1А) и мужчин (класс 1В) в следующих возрастных диапазонах:
 - всем в возрасте от 9 до 12 лет;
 - для подростков и взрослых в возрасте от 13 до 26 лет, которые ранее не вакцинированы или которые еще не завершили серию вакцин.
- Рекомендовано использовать 9-валентную вакцину против ВПЧ (степень 1В).
- Согласно рекомендациям АСІР в возрасте до 13 лет достаточно провести двукратную вакцинацию с интервалом в 6 мес (степень 2С). Для пациенток старше 13 лет проводится трехкратное введение вакцины. Пациенты с ослабленным иммунитетом также должны получить серию из 3 доз.
- Вакцинация против ВПЧ во время беременности не рекомендована из-за отсутствия достаточной информации о ее безопасности.
- После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакциной сообщалось о сероконверсии у 93–100% женщин и 99–100% мужчин.
- Многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность 4-, 9- и 2-валентной вакцин против ВПЧ в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития СІN. Также показали высокую эффективность против вагинальной и вульварной неоплазии 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ. Они продемонстрировали эффективность против генитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6 и ВПЧ 11, а также снижение анальной интраэпителиальной неоплазии, оральная и анальная инфекции ВПЧ у женщин.
- Данные как регистрационных испытаний, так и систем наблюдения за безопасностью после выдачи лицензии показывают, что вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением легких реакций в месте инъекции. Поствакцинальные синкопальные явления стали потенциальным серьезным побочным эффектом, хотя они не являются специфичными для вакцины против ВПЧ.
- Клиницистам следует помнить, что иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся

инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Trimble CL, Morrow MP, Kravnyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015; 386: 2078.
2. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 37.
3. 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: 497.
4. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 337.
5. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 130.
6. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68: 698.
7. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 22.
8. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 1154.
9. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017; 129: e173.
10. Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, et al. Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9–14 Years: A Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2017; 215: 1711.
11. International Papillomavirus Society (IPVS). Available at: <http://ipsoc.org/>. Accessed: 05.07.2017.
12. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, 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.
13. Arrossi S, Temin S, Garland S, et al. Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. March 17, 2017. Available at: http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/resource-stratified?et_cid=39041084&et rid=463563306&linkid=http%3A//www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline#/24681. Accessed: 17.03.2017.
14. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 67.

16. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis.* 2016; 214: 525.
17. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA.* 2016; 316: 2411.
18. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. *JAMA.* 2017; 317: 1687.
19. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer.* 2020; 126: 1656.
20. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 608.
21. McClymont E, Lee M, Raboud J, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 788.
22. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 1339.
23. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 1183.
24. Brophy J, Bitnun A, Alimenti A, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Living With HIV. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: 595.
25. Levin MJ, Huang S, Moscicki AB, et al. Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine.* 2017; 35: 1712.
26. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD009069.
27. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018; 217: 208.
28. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2019; 219: 1016.
29. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 852.
30. Vaccine uptake guidance and the latest coverage data. Public Health England. Available at: <https://www.gov.uk/government/collections/vaccine-uptake>. Accessed: 20.07.2015.
31. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 375.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU