

Программы и вакцины против ВПЧ в мире и в России

Вакцинация против ВПЧ – признанный метод профилактики папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе рака шейки матки (РШМ). Массовую вакцинацию поддерживают ВОЗ, [ACOG](#), [ESGO](#), [SGO](#), [ACS](#) и многие другие организации. Это важнейшая составляющая Глобальной [стратегии](#) ВОЗ по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения. ВОЗ рекомендует к 2030 году привить от ВПЧ не менее 90% девочек в возрасте до 15 лет. Это, наряду со скринингом и ранним лечением, должно сократить количество новых случаев РШМ на 42% к 2045 году и предупредить 14 млн смертей к 2070 году.

РШМ – четвертая по частоте злокачественная опухоль у женщин в [России](#) и во всем [мире](#) (если исключить из расчетов немеланомный рак кожи). Согласно [оценкам](#), в 2020 году раком шейки матки в мире заболели не менее 604 тыс. женщин, умерли от него – более 340 тыс.

Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2019 году в России – 15,38 на 100 тыс. человек, в 2009 году он был ниже – 13,40. В 2019 году от РШМ в России умерли 6389 женщин.

Первая вакцина против ВПЧ была одобрена во многих странах в 2006 году, тогда же [появились](#) первые национальные программы вакцинации, к 2019 году они [действовали](#) более чем в 100 странах. В России вакцинация против этой инфекции не включена в Национальный календарь прививок, она [должна](#) появиться в нем в 2024 году. Сейчас в стране [действуют](#) десятки региональных программ вакцинации против ВПЧ.

[Карина Бондаренко](#), д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, сообщила, что, несмотря на локальные программы вакцинации, в своей клинической практике она не только не видит снижения заболеваемости предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ, но и наблюдает определенное «омоложение» болезни. Она напомнила, что в России РШМ занимает 1-е место среди онкологических причин смертности женщин в возрасте 30–39 лет.

«К огромному сожалению, в то время как все развитые страны Западной Европы, США, Австралия, которые уже более 10 лет вакцинируют подростков от ВПЧ,

рапортуя о снижении ВПЧ-ассоциированных заболеваний в популяции, в российской реальной клинической практике мы видим прогрессирующий рост заболеваемости и смертности от управляемой, по сути, болезни. Инвестировать в профилактику и реабилитацию у нас традиционно непопулярная стратегия как со стороны органов здравоохранения, так и со стороны самих граждан», – сказала [Карина Бондаренко](#).

По мнению [Карины Бондаренко](#), региональные программы, которые существуют в отдельных субъектах РФ, со стороны выглядят немного недоработанными: «Педиатры в государственных поликлиниках, к сожалению, активно не предлагают вакцинацию от ВПЧ, а если и предлагают, то многие родители отказываются из-за ничем не обоснованных опасений негативно повлиять на фертильность своего ребенка в будущем. Параллельно с внедрением вакцины от ВПЧ в Нацкалендарь необходимо тщательно работать с населением по вопросам безопасности вакцины».

В России зарегистрированы две вакцины против ВПЧ: четырехвалентный [«Гардасил»](#) (против типов 6, 11, 16, 18) и двухвалентный [«Церварикс»](#) (против типов 16 и 18). У девятивалентного «Гардасила» регистрации нет.

Ожидается, что в 2024 году в России станет доступной и собственная вакцина против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18. В ноябре биофармацевтическая компания «Нанолек» [опубликовала](#) данные о результатах ее клинического исследования I фазы. О нежелательных явлениях после вакцинации сообщили 13% участников, получивших российскую вакцину, и 20% привитых препаратом сравнения – четырехвалентной вакциной производства США. Все нежелательные явления были легкими, они разрешались без последствий. Иммуногенность двух вакцин была сопоставимой. Однако ученые подчеркнули, что определение иммуногенности не было основной задачей этой фазы исследования. В «Нанолеке» сообщили, что в следующей фазе клинических испытаний вакцины примет участие более тысячи добровольцев. В будущем компания планирует полностью покрыть потребности России в вакцине.

Эволюция доказательств: ранние исследования

Вакцины против ВПЧ изначально позиционируют как препараты для профилактики РШМ. Однако доказательства того, что они эффективно предупреждают непосредственно это заболевание, стали появляться совсем недавно. С момента

инфицирования ВПЧ до развития инвазивного рака обычно проходит от 5 до 20 лет. Поэтому вплоть до последнего времени в большей части исследований вакцин против ВПЧ использовали суррогатные конечные точки, среди которых цервикальная интраэпителиальная неоплазия различной степени тяжести (CIN 1-3), аденокарцинома *in situ*, стойкая ВПЧ-инфекция. Некоторые ученые опасались, что такие конечные точки могут привести к завышению прогнозируемой эффективности вакцин в профилактике РШМ.

Еще в 2018 году, согласно обзору Кокрейновского содружества, доказательства высокого качества подтверждали только то, что двух- и четырехвалентные вакцины могут предупреждать предраковые поражения у подростков и девушек, привитых в возрасте 15–26 лет.

Впервые исследование, в котором конечной точкой было развитие инвазивного рака шейки матки, вызванного ВПЧ, было опубликовано в 2017 году финскими учеными. Вакцинированные когорты включали более 3,3 тыс. девушек, которых привили двух- или четырехвалентными вакцинами в возрасте 16–17 лет. Их показатели сравнили с данными примерно 15 тыс. непривитых девушек. Эффективность вакцинации в профилактике РШМ спустя 10 лет составила 100%. Существенным ограничением этой работы было малое количество случаев РШМ.

В 2020 году в *The New England Journal of Medicine* было опубликовано исследование, в котором сравнили вероятность развития РШМ у привитых и не привитых четырехвалентной вакциной жительниц Швеции (1,7 млн), которым было от 10 до 30 лет в период с 2006 по 2017 год. После корректировки результата с учетом множества ковариат отношение шансов развития РШМ среди привитых по сравнению с непривитыми составило 0,12 (95% ДИ 0,00–0,34) для вакцинированных в возрасте до 17 лет и 0,47 (95% ДИ 0,27–0,75) в группе от 17 до 30 лет.

Свежие данные: эффект британской программы вакцинации

Анализ результатов британской кампании вакцинации против ВПЧ, который был опубликован в *The Lancet* в ноябре 2020 года, представил первые прямые доказательства того, что двухвалентная вакцина может предупреждать РШМ. По мнению авторов этой публикации, финская работа 2017 года дала лишь

предварительные доказательства, на достоверности которых могло сказаться малое количество выявленных случаев РШМ.

Каким был дизайн исследования

Программа вакцинации от ВПЧ с использованием двухвалентной вакцины началась в Великобритании в 2008 году. В 2012 году двухвалентную вакцину заменили четырехвалентной, но в исследование не включили данные по эффектам последней. Ученые использовали данные Национальной службы регистрации и анализа онкологических заболеваний за период с 2006 по 2019 годы. Согласно ранее полученным данным, инфекция, вызванная ВПЧ-16 и ВПЧ-18, являлась причиной примерно 80% случаев РШМ в стране.

Главной «мишенью» программы вакцинации были девочки 12–13 лет – эта когорта предположительно еще не столкнулась с воздействием ВПЧ 16 и 18 типов и, по предварительным оценкам, могла получить наибольшую выгоду от иммунопрофилактики. Догоняющая иммунопрофилактика была направлена на девушек от 14 до 18 лет. В 2008–2012 годах охват вакцинацией тремя дозами среди 12–13-летних девушек был 80,9–88%, в «догоняющих когортах» – 70,8–75,7%. Одну дозу вакцины получило большее количество девушек.

Вакцинированными когортами в исследовании называли не только привитых, но и всех девушек, которым вакцинация полагалась по возрасту. Ученые выделили три вакцинированные когорты: девочек, которых должны были привить от ВПЧ в 12–13, 14–16 и 16–18 лет. Для сравнения были использованы четыре когорты девушек, которых программа вакцинации не охватывала по возрасту (самая младшая – девушки 1989–1990 годов рождения). На первый скрининг девушек приглашали в возрасте 20,0–24,5 лет.

Каким был эффект программы вакцинации

За период, охваченный исследованием, во включенных когортах было диагностировано 27 946 случаев рака шейки матки и 318 058 CIN3. Первичная иммунопрофилактика РШМ оказалась особенно эффективной у тех девушек, которые были привиты в 12–13 лет. В этой когорте к возрасту 24,5 лет и старше РШМ встречался на 87%, а CIN3 – на 97% реже, чем в группе сравнения. При вакцинации в возрасте 14–15 лет риск РШМ снижался на 62%, в возрасте 16–18 лет – на 34%.

Эффект программы вакцинации превзошел ожидания ученых: они предполагали, что степень снижения риска РШМ может составить порядка 68%. Действенность вакцинации частично может быть объяснена тем, что у женщин в возрасте до 30 лет ВПЧ-16 и ВПЧ-18, от которых защищает двухвалентная вакцина, становятся причиной РШМ чаще – почти в 93% случаев. Кроме того, резкое снижение заболеваемости можно объяснить появлением коллективного иммунитета и перекрестной защитой. Ранее шотландское исследование показывало, что двухвалентная вакцина может давать такую защиту от ВПЧ типов 31, 33 и 45.

«Сейчас можно совершенно уверенно говорить, что вакцинация против ВПЧ защищает от рака шейки матки, а не только от тяжелой дисплазии. Мне кажется, снижение риска рака более чем на 80% – результат, который можно было ожидать. Отмечу, что в клинической практике крайне сложно встретить привитую от ВПЧ женщину с раком шейки матки. К сожалению, в российской практике таких женщин единицы по сравнению с показателями стран-лидеров по охвату вакцинацией», – поделился мнением к.м.н. Владимир Носов, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Авторы публикации в *The Lancet* считают, что, хотя вакцинация против ВПЧ наиболее успешна у молодых людей, предлагать ее следует женщинам любого возраста. Эту идею поддерживает и Карина Бондаренко: «Я назначаю вакцинацию от ВПЧ в любом возрасте, если у женщины существует вероятность появления нового полового партнера или третьих новых лиц в стабильных отношениях. На мой взгляд, существующие формальные ограничения по предельному возрасту вакцинации связаны с финансовыми возможностями системы здравоохранения и отсутствием достаточных данных по эффективности вакцинации в старших возрастных группах».

Авторы публикации подчеркнули, что одним из факторов успеха программы вакцинации могла быть широта охвата. Они отметили, что увеличивается количество доказательств того, что эффект одной дозы сопоставим с защитным эффектом трех доз.

Эффективность одной дозы вакцины против ВПЧ

Современные вакцины против ВПЧ зарегистрированы для двух- и трехкратного введения. Но исследование схем вакцинации продолжается. Есть данные, что краткосрочная защита против стойкой инфекции, вызванной ВПЧ типов 16, 18, 6 и 11, практически одинакова после одной, двух или трех доз четырехвалентной вакцины. Выводы, сопоставимые с этими, сделали авторы нерандомизированного исследования «Церварикса» в Коста-Рике. Спустя 11 лет после вакцинации ее эффективность против инфекции, вызванной типами 16 и 18, была сходной (80,2–83,8%) у женщин из групп, получивших одну, две или три дозы вакцины. В промежутке между четвертым и одиннадцатым годами после вакцинации уровень антител против ВПЧ соответствующих типов у участниц исследования снижался незначительно. Однако у женщин, получивших одну дозу, он был несколько ниже в течение всего периода, охваченного наблюдением.

В 2021 году появились результаты двойного слепого рандомизированного исследования одной дозы двух- или девятивалентной вакцины от ВПЧ в Кении. В нем участвовали ранее не привитые сексуально активные девушки в возрасте от 15 до 20 лет. Их разделили на три группы приблизительно по 700 человек в каждой. Участницы из разных групп получили по одной дозе одной из трех вакцин: менингококковой, двух- или девятивалентной вакцины против ВПЧ. За ними наблюдали в течение 18 мес.

Модифицированные когорты участниц включали девушек, у которых в начале исследования не было антител к ВПЧ и не обнаруживалась ДНК ВПЧ при тесте спустя 3 мес. после вакцинации. К первой такой когорте относились девушки, свободные от ВПЧ типов 16 и 18, ко второй – от ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

В первой модифицированной когорте за время исследования стойкую ВПЧ-инфекцию обнаружили у 38 девушек: по одной в группе двух- или девятивалентной вакцины против ВПЧ, 36 – в группе менингококковой вакцины. Во второй модифицированной когорте было 33 случая ВПЧ-инфекции: 4 в группе девятивалентной вакцины против ВПЧ, 29 – в группе привитых от менингококка. Таким образом, эффективность вакцин против ВПЧ составила 89–100%.

В выводах ученые указали, что эффективность однодозового и многодозового режимов вакцинации в профилактике ВПЧ-инфекции в течение 18 мес. сопоставима. Они предполагают, что введение одной дозы вакцины может помочь достичь целей, которые ставит ВОЗ, – охвата вакцинацией против ВПЧ 90% к 2030 году.

«Вакцинация двумя или тремя дозами, естественно, может оказывать большее финансовое давление – на людей или на государство – по сравнению с однократным режимом. Но в ближайшее время массовая вакцинация против ВПЧ одной дозой не начнется: имеющиеся данные не позволяют оценить ее долгосрочный эффект. Добавлю, что если человек принципиально готов привиться, убежден в пользе и безопасности вакцинации, то необходимость введения двух доз не должна его остановить», – прокомментировал вопрос режима вакцинации **Владимир Носов**.

Таким образом, количество доказательств высокого качества об эффектах вакцинации против ВПЧ продолжает увеличиваться. Однако ощутить эти эффекты на уровне популяции в России можно будет лишь спустя несколько лет.

<https://protiv-raka.ru/analytics/vakczinacziya-protiv-vpch-svezhie-dannye-i-perspektivy/>