

А.Г. Гайворонская¹, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Д.А. Новикова¹, Н.Е. Ткаченко¹, Т.А. Гречуха¹,
Ф.Ч. Шахтахтинская¹, М.И. Броева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Вирус папилломы человека. Новые возможности вакцинопрофилактики

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, педиатр-иммунолог отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИППиВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: a89265248449@mail.ru

Статья поступила: 27.11.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Одной из важнейших проблем современного мира является папилломавирусная инфекция. Это наиболее широко распространенная инфекция, передаваемая половым путем. Вирус папилломы человека ответственен за возникновение такого опасного заболевания, как рак шейки матки, который занимает третье место после рака молочной железы и рака тела матки в структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы и молочных желез у женщин. Другими проявлениями папилломавирусной инфекции являются остроконечные кондиломы половых органов, встречающиеся как у мужчин, так и у женщин. Единственным надежным методом профилактики папилломавирусной инфекции является иммунизация. Авторы приводят новые данные в отношении использования бивалентной вакцины, в том числе новую схему иммунизации для девочек от девяти до четырнадцати лет. Зарубежные исследования показали, что двойная схема введения вакцины у молодых девушек является столь же эффективной, как тройная схема введения в группе женщин старше 15 лет.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, рак шейки матки, профилактика, вакцинация, бивалентная вакцина, девочки.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 40–45)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) — одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди женщин [1, 2]. Ежегодно в мире диагностируют более 500 тыс. новых случаев цервикального рака [3]. В России в структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы и молочных желез у женщин РШМ занимает 3-е место (5,3% случаев) после рака молочной железы и рака тела матки (20,5 и 7,2% случаев, соответственно) [4]. По данным за 2012 г., уровень

заболеваемости РШМ в целом по России составил 15,9 на 100 тыс. женского населения, тогда как в США и Европе этот показатель значительно ниже (6,6 и 9,6 на 100 тыс., соответственно) [2]. РШМ, как причина смерти, занимает 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации у женщин (6,1 на 100 тыс. населения), что также превышает средние показатели в США и Европе почти в 3 раза (2,7 и 2,8 на 100 тыс., соответственно) [2]. При этом в мире каждые 2 мин от этой болезни

A.G. Gaivoronskaya¹, M.V. Fedoseenko^{1, 2}, D.A. Novikova¹, N.E. Tkachenko¹, T.A. Grechukha¹,
F.Ch. Shakhhtakhtinskaya¹, M.I. Broeva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Human Papilloma Virus. New Opportunities for Vaccination

One of the most important problems in the modern world is the papilloma virus infection. As is known, this is the most widely spread sexually-transmitted infection. The human papilloma virus is responsible for the occurrence of such a terrible disease as cervical cancer, which ranks third after breast cancer and cancer of the body in the structure of oncological morbidity organs of the reproductive system and mammary glands in women. The other manifestations of the papilloma virus infection are pointed condyloma genital warts, which occur frequently both in men and in women. The only reliable method of the prevention of the papilloma virus infection is immunization. The authors present new data regarding the use of bivalent vaccine, including a new scheme of immunization for girls from nine to fourteen years old. Foreign investigations showed that the double scheme of introduction of the vaccine in young girls is as effective as a triple scheme of introduction in the category of women over 15 years of age.

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, prevention, vaccination, bivalent vaccine, screening reproductive system, young girls.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 40–45)

умирает одна женщина [3]. В России ежедневно от РШМ погибают 20 женщин [3]. Высокая смертность женщин от РШМ в первый год после постановки диагноза является в нашей стране следствием позднего распознавания болезни (на 3–4-й стадиях) [2]. Это объясняется отсутствием централизованных программ скрининга и ограниченной эффективностью спорадических скрининговых мероприятий [5].

ВОЗБУДИТЕЛЬ

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований установлено, что причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). За это выдающееся открытие немецкий ученый Харальд цур Хаузен в 2008 г. получил Нобелевскую премию.

ВПЧ (Human Papillomavirus, HPV) относится к семейству папилломавирусов. Небольшой по размеру, он имеет в своем составе двухцепочечную кольцевую ДНК, заключенную в белковую оболочку — капсид [6].

В настоящее время идентифицировано более 140 различных типов ВПЧ, из них более 30 способны инфицировать клетки слизистой оболочки генитального тракта [1, 5]. Различают ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Среди высокоонкогенных выделяют 16 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82-й. Типы высокого риска (онкогенные) могут вызывать РШМ или тяжелые интраэпителиальные поражения (предраковые состояния). Такие потенциально опасные вирусы обнаруживают в 95–100% случаев преинвазивных и инвазивных форм РШМ. Однако только 2 типа — ВПЧ 16 и ВПЧ 18 — ответственны за возникновение более 70% случаев РШМ [1, 7]. Следующие по распространенности онкогенные типы ВПЧ (31, 33 и 45) являются причиной еще примерно 10% случаев цервикального рака [8].

В группу низкого онкогенного риска входят вирусы 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47 и 50-го типа, которые преимущественно вызывают развитие доброкачественных остроконечных кондилом. При этом до 90% генитальных кондилом обусловлены ВПЧ 6-го и 11-го типа [9, 10].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ВПЧ передается от человека к человеку прежде всего половым путем. Вероятность заражения вирусом при половом контакте составляет 60–66% [10]. Частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17–21% женщин, при наличии 5 и более партнеров — у 69–83% [11]. Возможны и другие механизмы передачи инфекции: вертикальная (передача от матери к ребенку), через кожу, а также предметы и поверхности, которые могут быть инфицированы [12]. Не исключается генитально-оральный способ передачи ВПЧ, т.к. некоторые типы (6, 11 и 16) обнаруживают в ротовой полости [13].

Инкубационный период папилломавирусной инфекции составляет в среднем 3 мес, варьируя от 1 до 20 мес. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной, и интросомальной (интегрирована в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса. Наибольшую рас-

пространенность ВПЧ-инфекции регистрируют в возрасте от 18 до 28 лет.

К факторам высокого риска инфицирования ВПЧ относят:

- активное сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, отказ от барьерной контрацепции);
- наличие партнеров, имевших контакты с носителем ВПЧ-инфекции;
- заболевания, передаваемые половым путем (хламидиоз, гонорея, герпес, трихомоноз, кандидоз);
- внутренние факторы (авитаминоз, снижение иммунитета, стрессы);
- нарушение нормальной микрофлоры влагалища;
- беременность [6].

Каждая сексуально активная женщина подвержена риску заражения онкогенным типом ВПЧ и последующего развития РШМ. Несмотря на то, что с возрастом опасность инфицирования снижается, риск длительного носительства вируса тем не менее увеличивается [8, 14]. Однако у большинства (в 80% случаев) женщин происходит спонтанная элиминация вируса без проведения лечебных процедур в течение 9–15 мес с момента заражения (транзитная инфекция). Только у малой части инфицированных (около 0,5%) иммунному ответу не удается устранить или взять под контроль ВПЧ-инфекцию. Известно, например, что к длительному персистированию способны ВПЧ 16-го и 18-го типов, что является достаточным условием для развития РШМ [8, 15, 16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Поражения эпителиального слоя слизистой оболочки ВПЧ очень вариабельны и зависят прежде всего от типа вируса. ВПЧ низкого онкогенного риска (например, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81-й типы) могут вызывать высококодифференцированные предраковые поражения или интраэпителиальную неоплазию шейки матки (CIN1). В то же время ВПЧ высокого онкогенного риска (например, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 и 70-й типы) могут вызывать как высококодифференцированные предраковые поражения, так и низкодифференцированные плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения (CIN2/CIN3) [6]. Персистирующие инфекции, вызванные онкогенными типами ВПЧ, могут прогрессировать до CIN3 (состояния, непосредственно предшествующего развитию инвазивного рака шейки матки) или РШМ, в т.ч. до плоскоклеточной карциномы или аденокарциномы [16–18].

ДИАГНОСТИКА

ВПЧ может существовать в клетках кожи или на слизистых оболочках без каких-либо видимых признаков и симптомов, и большинство людей не знают, что они инфицированы [6]. В некоторых случаях цервикальной ВПЧ-инфекции проходит несколько месяцев и более до появления первых клинических признаков генитальных поражений [18]; РШМ может развиваться через 10–20 лет [6].

Вторичная профилактика РШМ путем скрининга и лечения предшествующих ему поражений является одним из наиболее успешных мероприятий по умень-

шению показателей заболеваемости и смертности от этой причины [19]. С помощью скрининга возможно раннее выявление заболевания и ограничение его последствий до того, как оно станет верифицированным злокачественным новообразованием [20]. Однако скрининг не предотвращает инфицирование онкогенным типом ВПЧ. Основные направления скрининга, используемые при диагностике ВПЧ-инфекции, можно разделить на 3 категории: визуальный гинекологический осмотр, цитологическое исследование (мазки по Папаниколау, жидкостное цитологическое исследование), обнаружение ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют единые международные стандарты лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Основным методом лечения патологических изменений шейки матки и РШМ является хирургическое вмешательство. Дополнительно на поздних стадиях РШМ может применяться химио- и лучевая терапия. В случае лечения генитальных кондилом наиболее эффективным и перспективным считается комплексный подход, когда локальное удаление внешних проявлений ВПЧ проводится на фоне системного и местного противовирусного лечения.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Санитарно-просветительская работа с целью снижения распространенности ВПЧ-инфекции и, как следствие, уменьшения числа случаев патологии шейки матки должна проводиться как на государственном уровне, так и в условиях амбулаторного приема. На государственном уровне необходимо повышать благосостояние населения, внедрять программы поддержки молодой семьи, ограничить рекламу и продажу табачных изделий, кино- и видеопродукции, скрыто или явно пропагандирующей беспорядочную половую жизнь. Работа врача должна быть направлена на профилактику (включая рекомендации по использованию барьерных методов контрацепции), выявление и лечение заболеваний, передающихся половым путем, а целью просветительской работы участкового педиатра должна стать потребность в вакцинации против ВПЧ.

Одно из главных достижений последних десятилетий в области профилактики злокачественных опухолей — открытие вирусной природы РШМ и возможность первичной профилактики инфицирования с помощью ВПЧ-вакцин [6]. В настоящее время в России зарегистрированы би- и квадριвалентная вакцины, включающие антигены ВПЧ 16-го и 18-го типов, ответственные за развитие онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщины.

AS04 адьювантная бивалентная вакцина представляет собой смесь вирусоподобных частиц рекомбинантных поверхностных белков ВПЧ 16-го и 18-го типов. Запатентованный компанией-производителем адьювант AS04 состоит из гидроксида алюминия и монофосфорил липида А. Адьювантная система обеспечивает более выраженный и продолжительный иммунный ответ (до 9,4 года в настоящее время), что отражено в действующей в России инструкции по применению вакцины. При этом математическое моделирование демонстрирует,

что средние титры антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов должны оставаться значительно выше титров, демонстрируемых после естественного инфицирования в течение по крайней мере 20 лет [21, 22].

Действие вакцины направлено на профилактику персистирующей инфекции, а также предраковых и раковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища у девочек и женщин от 9 до 45 лет, обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска [21]. Вакцина не содержит консервантов (тиомерсал). Лицензированное применение бивалентной вакцины на территории России проводится с 2008 г.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИВАЛЕНТНОЙ ВПЧ-ВАКЦИНЫ

Вакцинация против РШМ активно применяется во многих странах как в рамках универсальных программ иммунизации, так и для индивидуальной защиты. В настоящее время национальные программы ВПЧ-вакцинации рекомендованы более чем в 40 странах мира, причем в большинстве из них вакцинация производится из государственных средств [6]. Как известно, наибольшая эффективность достигается при массовом охвате вакцинацией. Математические модели показывают, что при 80% охвате лиц женского пола в возрасте 12–13 лет полным курсом иммунизации (3 дозы) результатом программы будет снижение риска развития инвазивного РШМ на 63%, CIN3 — на 51% [23, 24].

Бивалентную вакцину успешно применяют в мире с 2007 г. По данным на 2013 г., использовано более 40 млн доз препарата [25]. В частности, в Великобритании только за период 2008–2011 гг. в ходе рутинной (девочки в возрасте 12–13 лет) и «наверстывающей» (девушки до 18 лет) иммунизации было использовано более 5 млн доз бивалентной вакцины. Данные многочисленных клинических исследований демонстрируют приемлемый профиль безопасности вакцины. Наиболее частой побочной реакцией является боль в месте инъекции, в большинстве случаев непродолжительная, легкой и средней степени тяжести. Усталость, головная боль и боль в мышцах оказались наиболее распространенными ожидаемыми общими симптомами [26]. Первые данные о влиянии программ вакцинации на эпидемиологию ВПЧ появились после иммунизации девочек школьного возраста в Англии и Шотландии. Бивалентная ВПЧ-вакцина продемонстрировала значимое снижение распространенности ВПЧ 16/18, а также давала перекрестную защиту против ВПЧ 31, 33 и 45 [27].

В России вакцинопрофилактика РШМ включена в ряд программ и календарей [6]. Более чем в 20 городах и областях (Москва, Ярославль, Новосибирск, Смоленск, Сахалинская обл., Свердловская обл., Пермский и Приморский край и др.) вакцинируют девочек-подростков за счет средств регионального бюджета. В целом, в период с 2008 по 2014 г. в России использовано более 400 тыс. доз бивалентной вакцины [25].

ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

В отделении вакцинопрофилактики НЦЗД вакцинация против ВПЧ-инфекции бивалентной вакциной началась с 2009 г. и продолжается в настоящее время. За этот

период проведена иммунизация более 700 девочек-подростков в возрасте от 9 до 17 лет и взрослых женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Переносимость вакцинации расценивается как удовлетворительная, число постпрививочных реакций соответствует указанным в инструкции по применению препарата. Не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с вакцинацией.

Введение вакцинации против ВПЧ/РШМ в Национальный календарь профилактических прививок России рекомендовано ведущими профессиональными ассоциациями России — Союзом педиатров России, Ассоциацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, а также ведущими научно-исследовательскими и медицинскими учреждениями.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ PATRICIA

Исследование PATRICIA (Papilloma TRial against Cancer In young Adults — вакцинация против папилломавирусной инфекции с целью профилактики рака у молодых женщин) является наиболее крупным из проведенных до настоящего времени в области эффективности бивалентной вакцины. Это двойное слепое контролируемое исследование продолжительностью 48 мес, в котором приняли участие 18644 молодые женщины в возрасте 15–25 лет из 14 стран Азиатско-Тихоокеанского региона, Европы, Латинской и Северной Америки вне зависимости от ВПЧ-статуса и результатов цитологического исследования. Оценивалась общая результативность вакцины, а также эффективность в отношении ВПЧ 16-го и 18-го типов и 12 невакцинных типов высокого онкогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68-й) [28, 29].

Наибольшая эффективность в профилактике CIN2, CIN3 и AIS (аденокарциномы *in situ*), связанных с ВПЧ 16/18, была установлена в группе исходно неинфицированных наивных девушек: 99% эффективность для CIN2 и 100% — для CIN3 и аденокарциномы. В общей вакцинированной когорте (женщины независимо от их исходного цитологического, серологического и ДНК статуса, получившие не менее одной дозы вакцины) профилактическая эффективность составила 60,7% для CIN2, 45,7% для CIN3 и 70% для аденокарциномы [28].

Получены данные о высокой эффективности вакцины в профилактике тяжелых предраковых поражений и РШМ независимо от типа ВПЧ. В популяции исходно неинфицированных женщин бивалентная вакцина предотвращала поражения CIN2 в 64,9%, CIN3 — в 93,2% и аденокарциномы *in situ* — в 100% случаев. Также была показана значимая эффективность в отношении тяжелых предраковых поражений: в общей вакцинированной когорте она составила 33,1; 45,6 и 76,9% для CIN2, CIN3 и AIS, соответственно. Эффективность вакцинации оказалась намного выше, чем ожидалось, исходя из ее эффективности только в отношении ВПЧ 16-го и 18-го типов. Это указывает на существование высокого уровня перекрестной защиты против невакцинных типов ВПЧ. Перекрестная эффективность бивалентной вакцины может составлять 11–16% дополнительной защиты против развития цервикального рака [28].

Помимо оценки эффективности вакцины, целью исследования PATRICIA было определение влияния иммунизации на снижение числа направлений на кольпоскопию и процедур эксцизии шейки матки. Это особенно важно для практического здравоохранения с точки зрения снижения затрат на лечебные и диагностические процедуры, а также уменьшения числа осложнений беременности и родов, которые возможны после выполнения эксцизии (преждевременные роды, невынашивание беременности, рождение маловесных детей). В группе исходно неинфицированных девушек анализ в конце исследования (через 4 года после курса иммунизации) показал уменьшение числа направлений на кольпоскопию на 29%, числа процедур эксцизии (иссечение пораженной ткани) цервикального канала — на 70,2% по сравнению с группой невакцинированных женщин [28]. Похожее исследование было проведено в Германии. В нем было доказано уменьшение числа процедур конизации (иссечения патологических тканей) шейки матки на 64,9% после вакцинации популяции, не инфицированной ВПЧ [29].

В целом показано, что профилактическая эффективность бивалентной вакцины против CIN3 составила 93% у женщин с исходно отрицательными результатами полимеразной цепной реакции по 14 онкогенным типам ВПЧ независимо от типа ДНК в области поражения и серологического статуса.

НОВАЯ СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ ДЛЯ ДЕВОЧЕК В ВОЗРАСТЕ 9–14 ЛЕТ

Многочисленные иммунологические исследования по эффективности бивалентной вакцины показали, что в возрастной когорте девочек в возрасте от 9 до 14 лет содержание антител было приблизительно в 2 раза выше, чем у девушек и женщин 15–25 лет, и оставалось высоким как минимум на протяжении 4 лет [30, 31]. Такая высокая иммуногенность вакцины привела к гипотезе о возможной двухдозовой схеме иммунизации для лиц младшей возрастной группы. Эту гипотезу проверяли в двух крупных сравнительных исследованиях иммуногенности двухдозовой схемы вакцинации девочек в возрасте 9–14 лет и лицензированной трехдозовой схемы у девушек и женщин 15–25 лет [32, 33].

Результаты этих исследований показали, что иммуногенность двух доз вакцины у девочек в возрасте 9–14 лет не ниже таковой при применении трехдозовой схемы у девушек и женщин в возрасте 15–25 лет. Гуморальный ответ в отношении ВПЧ 16-го и 18-го типов и невакцинных типов 31-го и 45-го при применении двухдозовой схемы оказался сравнимым с таковым при применении трехдозовой схемы и сохранялся на протяжении не менее 48 мес. Применение двухдозовой схемы вызывало Т- и В-клеточный иммунный ответ, сравнимый с таковым при применении трехдозовой схемы. Результаты PBNA (метод количественного определения нейтрализующих антител) и данные анализа авидности позволили предположить, что не только количество, но и качество ответа на 2 дозы соответствует трехдозовой схеме. Профиль безопасности двух схем вакцинации был одинаковым.

С учетом приведенных выше результатов схема иммунизации двумя дозами для бивалентной вакцины была одобрена для профилактики предраковых пораже-

ний и РШМ, связанных с определенными онкогенными типами ВПЧ, у девочек в возрасте 9–14 лет во многих странах, в том числе Европейского Союза, а также в России [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание высокую распространенность ВПЧ-инфекции, ее значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности женщин от онкологических заболеваний, становится понятной необходимость решения данной проблемы на государственном уровне. Вакцины против ВПЧ-инфекции могут существенно снизить глобальное бремя ассоциированных с ВПЧ заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галицкая М.Г., Намазова Л.С., Федосеев М.В., Гайворонская А.Г., Алексина С.Г. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 4: 20–24.
2. Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L., Fan L., Li J., Chavarri-Guerra Y., Liedke P.E.R., Pramesh C.S., Badovinac Crnjec T., Shekine Y., Chen Z., Qiao Y., Shao Z., Wu Y.-L., Fan D., Chow L.W.C., Wang J., Zhang Q., Yu S., Shen G., He J., Purushotham A., Sullivan R., Badwe R., Banavali S.D., Nair R., Kumar L., Parikh P., Subramanian S., Chaturvedi P., Iyer S., Shastri S.S., Digumarti R., Soto-Perez-de-Celis E., Adilbay D., Semiglazov V., Orlov S., Kaidarova D., Tsimafeyeu I., Tatischev S., Danishevskiy K.D., Hurlbert M., Vail C., Louis J.St., Chan A. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 489–538.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. *IARC Cancer Base*. 2010; 10: 25–29.
4. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ соцразвития РФ. 2010. 260 с.
5. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. М.: МЕДпресс-информ. 2012; 25–26, 176–185.
6. Burd E.M. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 1–17.
7. Гайворонская А.Г., Галицкая М.Г. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 6: 6–7.
8. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 244–265.
9. Bosch F.X., de Sanjose S. *Vaccine*. 2008; 26: 1–16.
10. Brown D.R., Schroeder J.M., Bryan J.T., Stoler M.H., Fife K.H. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 3316–3322.
11. Koutsky L. *Am. J. Med.* 1997; 102: 3–8.
12. Strauss S., Sastry P., Sonnex C., Edwards S., Gray J. *Sex Transm Infect.* 2002; 78: 135–138.
13. GLOBOCAN 2010/WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Summary Report. WHO. 2010. URL: <http://screening.iarc.fr/doc/Human%20Papillomavirus%20and%20Related%20Cancers.pdf>
14. Castle P.E., Schiffman M., Herrero R., Hildesheim A., Rodriguez A.C., Bratti M.C. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 1808–1816.
15. Parkin D.M., Bray F. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl. 3): 11.
16. Anhang R., Goodman A., Goldie S.J. *CA: A Cancer J. Clin.* 2004; 54: 248–259.
17. Moscicki A.B., Schiffman M., Burchell A. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl. 5): 24–33.
18. Stanley M. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl. 1): 16–22.
19. Steben M., Jeronimo J., Wittet S. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl. 5): 183–191.
20. World Health Organization. WHO. 2006. 272 p. URL: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=15&codcch=675>
21. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=8169&isOld=1&t= (accessed December 2014).
22. David M.P., Van Herck K., Hardt K., Tibaldi F., Dubin G., Descamps D. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 1–6.
23. Cuzick J., Castanon A., Sasieni P. *Brit. J. Cancer*. 2010; 102 (5): 933–939.
24. Poljak M. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (Suppl. 5): 64–69.
25. ГСК данные отчетов по безопасности применения вакцины Церварикс. Данные по запросу.
26. Descamps D., Hardt K., Spiessens B. *Hum. Vaccin.* 2009; 5: 332–340.
27. Cuschieri K., Brewster D.H., Williams A.R., Millan D., Murray G., Nicoll S., Imrie J., Hardie A., Graham C., Cubie H.A. Distribution of HPV types associated with cervical cancers in Scotland and implications for the impact of HPV vaccines. *Brit. J. Cancer*. 2010; 102: 930–932.
28. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 89–99.
29. Paavonen J., Naud P., Salmeryn J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D. *Lancet*. 2009; 374: 301–314.
30. Pedersen C., Petaja T., Strauss G.J. *Adolesc. Health.* 2007; 40 (6): 564–571.
31. Petaja T., Pedersen C., Poder A., Strauss G., Catteau G., Thomas F., Lehtinen M., Descamps D. *Int. J. Cancer*. 2011; 129 (9): 2147–2157.
32. Romanowski B., Schwarz T.F., Ferguson L.M., Tino F., Peters K., Dionne M., Schulze K., Ramjattan B., Hillemanns P., Catteau G., Dobbelaere K., Schuind A., Descamps D. *Hum. Vaccin.* 2011; 7 (12): 1374–1386.
33. Lazcano-Ponce E., Stanley M., Munoz N. *Vaccine*. 2014; 32 (6): 725–732.
34. WHO Position Paper. *WER*. 2009; 84: 118–131.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ»

В каждом задании выберите один правильный ответ.

1. Путь передачи ВПЧ:

- а) только половой;
- б) половой и вертикальный (от матери к ребенку);
- в) половой, вертикальный, через кожу, через инфицированные поверхности;
- г) половой, вертикальный, воздушно-капельный, через кожу, инфицированные поверхности.

2. Возможно ли заражение ВПЧ при вакцинации (ответ обосновать)?

- а) нет (т.к. вакцина рекомбинантная, не содержит вирусных частиц);
- б) да (при иммунодефицитном состоянии у пациентки).

3. Девочка 14 лет, практически здорова, пришла с мамой на консультацию по поводу проведения вакцинации. Что Вы ей порекомендуете:

- а) проведение вакцинации бивалентной вакциной по схеме 0–1–6;
- б) консультацию детского гинеколога, после консультации — проведение вакцинации бивалентной вакциной по схеме 0–1–6;
- в) консультацию детского гинеколога, после консультации — проведение вакцинации бивалентной вакциной по схеме 0–6;
- г) проведение вакцинации бивалентной вакциной по схеме 0–6.

4. ВПЧ таких типов вызывают до 80% случаев рака шейки матки?

- а) 16, 18, 45;
- б) 16, 18;
- в) 16, 18, 31, 33, 45;
- г) 16, 18, 31, 56, 58;
- д) 16, 18, 33, 45.

5. У женщины 42 лет методом полимеразной цепной реакции верифицирован ВПЧ 18-го типа. Гинекологически здорова. Ваши рекомендации (с обоснованием):

- а) наблюдение в динамике, скрининг (мазки по Папаниколау), вакцинация не показана (т.к. она уже является носителем онкогенного типа ВПЧ);
- б) наблюдение в динамике, скрининг (мазки по Папаниколау), вакцинация показана (т.к. она может заразиться другими типами ВПЧ);
- в) лечение у гинеколога, вакцинация показана только при отрицательных анализах на ВПЧ (т.к. вакцинируют только неинфицированных ВПЧ женщин);

- г) наблюдение в динамике, скрининг (мазки по Папаниколау), вакцинация не показана (т.к. вакцинация против ВПЧ показана только для девочек-подростков до начала половой жизни).

6. Бивалентная вакцина предотвращает тяжелые предраковые поражения (CIN3) для онкогенных типов, входящих в состав вакцины, у неинфицированных женщин:

- а) в 45,7% случаев;
- б) 99% случаев;
- в) 100% случаев.

7. Бивалентная вакцина предотвращает тяжелые предраковые поражения (CIN3) для большинства онкогенных типов (в т.ч. не входящих в состав вакцины) у неинфицированных женщин:

- а) в 45,6% случаев;
- б) 93,2% случаев;
- в) 100% случаев.

8. Бивалентная вакцина против ВПЧ показана:

- а) здоровым девочкам-подросткам и молодым женщинам до начала половой жизни;
- б) здоровым девочкам-подросткам и молодым женщинам, не инфицированным ВПЧ высокого онкогенного риска;
- в) здоровым девочкам-подросткам и женщинам до 45 лет, не инфицированным 16-м и 18-м типом ВПЧ;
- г) здоровым девочкам-подросткам и молодым женщинам, не инфицированным 16-м и 18-м типом ВПЧ;
- д) здоровым девочкам-подросткам и молодым женщинам, не инфицированным высокоонкогенными типами ВПЧ;
- е) здоровым девочкам-подросткам и женщинам до 45 лет вне зависимости от ВПЧ-статуса.

е	8
б	7
в	6
г	5
а	4
г	3
а	2
в	1
Правильный ответ	Вопрос

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ