

ОГЛЯД СВІТОВОГО ДОСВІДУ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ

Ф.І. ЛАПІЙ

к.мед.н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та імунології НАМН України, національний експерт ВООЗ з вакцинації, головний дитячий імунолог м. Києва

ТЯГАР ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ, ТА АСОЦІЙОВАНОЇ З НЕЮ ПАТОЛОГІЇ

Сьогодні відомо понад 100 серотипів вірусу папіломи людини (ВПЛ), що можуть уражати клітини людини. З них близько 40 серотипів здатні уражати генітальний тракт [1], а 15 серотипів є онкогенними. Серед найбільш поширених серотипів, що асоціюються з раком шийки матки (РШМ), є ВПЛ 16-го та 18-го серотипів. Ці серотипи відповідальні за 70% випадків розвитку РШМ. ВПЛ 6-го та 11-го серотипів є причиною 90% аногенітальних кондилом.

РШМ посідає друге місце у світі серед видів раку, найбільш поширених у жінок. За даними ВООЗ, щорічно відмічається близько 500 тис. нових випадків захворювання та 250 тис. смертельних випадків.

Більшість осіб, інфікованих ВПЛ, не знають, що вони інфіковані та є джерелом інфекції. Ризик інфікуватися протягом життя у чоловіків та жінок становить 50% [2]. Практично 80% жінок віком до 50 років мали випадки інфікування ВПЛ [3].

ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ВИКОРИСТАННЯ ВАКЦИН ПРОТИ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ

Міжнародних стандартів лікування інфекції, викликані ВПЛ, не існує.

У даний час у світі ліцензовані дві рекомбінантні вакцини для профілактики інфекцій, викликаних ВПЛ, – Гардасил® та Церварикс®.

Вакцини проти ВПЛ містять капсидні білки (протеїн L1), які самостійно збираються у вірусоподібні частки. Ці частки не містять вірусного генетичного матеріалу, а тому не є інфекційними.

Обидві вакцини спрямовані проти ВПЛ 16-го і 18-го типів, які є причиною не менше 70% випадків розвитку РШМ у світі. Крім того, вакцина Гардасил® також спрямована проти ВПЛ 6-го і 11-го типів, які переважно є причиною більшості гострих кондилом.

СХЕМИ ВАКЦИНАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ВАКЦИНИ

Стандартний курс вакцинації складається з трьох щеплень.

Щеплення вакциною Гардасил®:

- 0-2-6 міс: перше щеплення – вибраний день, друге – через 2 міс після першої дози, третє – через 6 міс після першої дози;

- або 0-1-4 міс: перше щеплення – вибраний день, друге – через 1 міс після першої дози, третє – через 4 міс після першої дози.

В Україні щеплення вакциною Гардасил® дозволено особам жіночої статі починаючи з 9 років життя до 45 років, чоловікам – з 9 до 26 років.

Щеплення вакциною Церварикс®:

- 0-1-6 міс: перше щеплення – вибраний день, друге – через 1 міс після першої дози, третє – через 6 міс після першої дози.

В Україні щеплення вакциною Церварикс® дозволено дівчаткам та жінкам починаючи з 10 років життя до 25 років.

Вакцина вводиться внутрішньом'язово (у вигляді ін'єкції) дозою 0,5 мл для всіх вікових груп.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ ТА ТРИВАЛІСТЬ ДІЇ ЗАХИСТУ

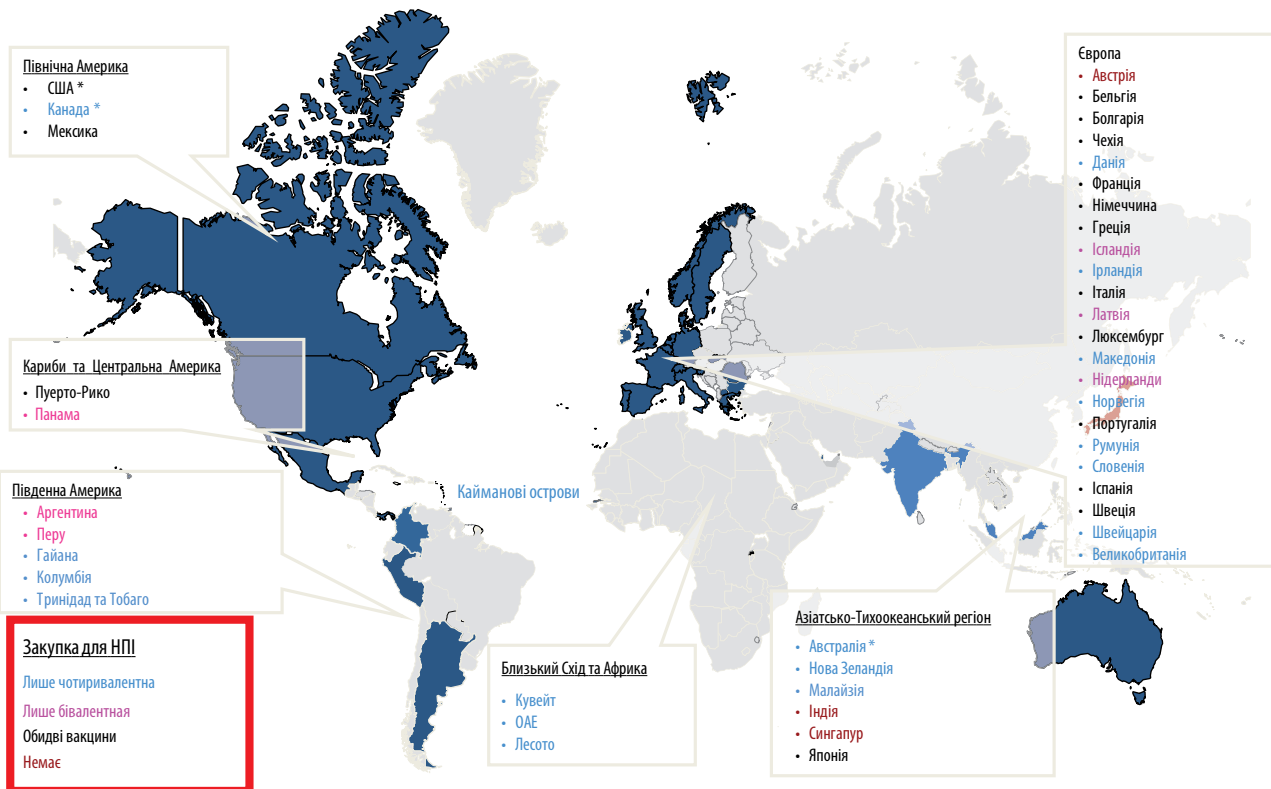
Після повного курсу вакцинації захисні антитіла визначаються у більш ніж 99% щеплених. Результати масштабних досліджень цих вакцин з подальшим спостереженням протягом 9-10 років показали майже 100-відсотковий захист від передракових уражень шийки матки (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-3-го ступеня) [32, 33]. Захист від гострокінцевих кондилом становить 95-99% (для чотиривалентної вакцини) [30, 31].

Обидві вакцини мають частковий захист проти інфекцій, викликаних 31-м і 45-м серотипами ВПЛ, які генетично пов'язані з 16-м і 18-м серотипами [4, 5]. Відповідно до доступних даних, перехресний захист двовалентної вакцини щодо невакцинованих серотипів ВПЛ може зменшуватися через 4 роки від моменту вакцинації [10]. Натепер немає даних про тривалість перехресного захисту для чотиривалентної вакцини, але цілком імовірно, що такий захист також буде короточасним [6, 7].

Механізми, за допомогою яких вакцини проти ВПЛ-інфекції забезпечують захист, визначені не до кінця, але, ймовірно, задіяні як клітинний імунітет, так і нейтралізуючі антитіла (імуноглобуліни класу G) до L1 протеїну вірусу [8, 9].

Необхідність ревакцинації до сьогодні не встановлена.

Впроваджено ВПЛ-вакцинацію до НПІ



Оновлено 20 серпня 2012 р.

*Рекомендується вакцинація чоловіків проти ВПЛ

ПОПУЛЯЦІЙНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ

Вакцинація проти ВПЛ показала свою ефективність та важливе значення для охорони здоров'я. Через це все більше країн включають ВПЛ-вакцинацію до національних програм вакцинації. Станом на серпень 2012 р. ВПЛ-вакцинація рекомендована в 42 країнах, причому в 39 – за рахунок державного фінансування (рис.).

Науочно оцінити ефективність ВПЛ-вакцинації щодо зниження захворюваності на РШМ, рак вульви, піхви, прямої кишки можливо через 10-15 років після введення вакцини проти ВПЛ, оскільки це пов'язано з тривалим періодом часу від моменту інфікування до розвитку раку. Однак вже сьогодні можна достовірно стверджувати, що отримано очікувані результати вакцинації проти ВПЛ. Так, першим наочним результатом є зниження захворюваності на генітальні кондиломи (1-3 роки) і передракові ураження (5 років). За зниженням захворюваності на аногенітальні кондиломи та передракові ураження можна оцінити ефективність програми вакцинації.

Проте існуючі у даний час вакцини не мають терапевтичного ефекту. Вакцинація є

профілактичною і захищає від розвитку інфекції. ВПЛ передається переважно статевим шляхом, тому ВПЛ-вакцинація максимально ефективна при проведенні щеплень особам до моменту зустрічі з цим вірусом. Саме тому первинною цільовою когортою для вакцинації проти ВПЛ є діти віком 9-14 років до моменту статевого дебюту, що узгоджується з рекомендаціями ВООЗ.

ПЕРШІ ПІДСУМКИ НАЦІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ ІМУНІЗАЦІЇ ПРОТИ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ

Декілька країн (Австралія, США, Швеція, Бельгія, Німеччина, Норвегія та ін.) вже оприлюднили перші результати імплементації ВПЛ-вакцини до національних програм імунізації. За опублікованими даними, в цих країнах відмічено зниження захворюваності аногенітальними кондиломами на популяційному рівні.

Австралія – одна з перших країн у світі, де 2007 р. запроваджено універсальну вакцинацію у відповідності до національної програми імунізації. Вакцинація була введена на фоні добре налагодженого скринінгу на РШМ. Скринінг на РШМ в Австралії здійснюється з 1991 р., 60-86% жінок віком 18-69 років прохо-

РИСУНОК.
КРАЇНИ, В ЯКИХ ЩЕПЛЕННЯ ПРОТИ
ВПЛ ВНЕСЕНО ДО НАЦІОНАЛЬНИХ
ПРОГРАМ ВАКЦИНАЦІЇ (СТАНОМ
НА СЕРПЕНЬ 2012 Р.)

* рекомендується вакцинація
чоловіків проти ВПЛ



Планова вакцинація проти ВПЛ показала свою ефективність і доцільність. Максимального ефекту можна досягти при щепленні підлітків обох статей до сексуального дебюту, тобто до моменту зустрічі з цим вірусом

дять його регулярно. До 2007 р. в цій країні зафіксовано зниження захворюваності на РШМ на 50% у порівнянні з 1991 р.

На цьому фоні в 2007 р. в Австралії в національний календар щеплень була введена вакцинація проти ВПЛ чотирьох серотипів: 6; 11; 16; 18-го.

Основною цільовою групою для щеплень стали дівчатка 12-13 років. Паралельно була впроваджена програма вакцинації catch-up*, яка передбачала проведення вакцинації й серед дівчат та жінок 13-26 років (тривала до 2009 р.). Охоплення вакцинацією становило близько 70% осіб (максимально були охоплені підлітки 12-13 років). Дівчаткам і жінкам з австралійським громадянством робили щеплення за рахунок держави. Уже через рік після введення вакцини до національного календаря щеплень спостерігалось зниження захворюваності на генітальні кондиломи на 25%, до кінця 2009 р. – на 59%, до кінця 2010 – на 73%, а в 2011 р. (через 4 роки після початку планової вакцинації) відмічалось практично повне зникнення генітальних кондилом (враховувалися вакциновані та невакциновані особи).

При цьому мало місце зниження частоти генітальних кондилом серед молодих гетеросексуальних чоловіків на 28%, що свідчить про можливу реалізацію популяційного імунітету та формування так званого імунного прошарку – непрямого захисту чоловіків від інфікування їхніми статевими партнерками. Відповідно до реєстру цервікальної цитології одного зі штатів Австралії повідомлялося про зниження частоти передракових уражень шийки матки на 38% серед дівчат до 18 років до 2009 р., тобто через 3 роки від початку планової вакцинації.

Вакцинація проти ВПЛ 6; 11; 16; 18-го серотипів входить до національного календаря щеплень США з 2006 р. Зниження частоти генітальних кондилом серед жінок молодше 21 року становило 19,4%. Слід мати на увазі, що це є популяційні дані за 2007-2009 рр., без урахування вакцинального статусу. Охоплення жіночого населення вакцинацією в США становить менше 30%. Різниця між рівнем зниження частоти генітальних кондилом в США і в Австралії підтверджує той факт, що максимального ефекту від планової вакцинації можна домогтися лише при високому рівні охоплення щепленням.

У Великобританії планове щеплення проти ВПЛ було введено 2008 р. з використанням двовалентної вакцини. Програма ВПЛ-вакцинації у цій країні є однією з найкращих у світі, з високим рівнем охоплення. Однак у листопаді 2011 р. міністерством охорони здоров'я Великобританії було прийнято рішення про перехід з двовалентної вакцини на чотиривалентну. Підставою для заміни вакцини став більш

широкий спектр захисту у вакцини Гардасил®: крім РШМ забезпечується також захист від раку вульви, піхви, анального раку та аногенітальних кондилом. Аналогічне рішення про заміну вакцини прийняв департамент охорони здоров'я Шотландії.

Вакцинація осіб обох статей допоможе не тільки істотно знизити або навіть перервати циркуляцію ВПЛ, але також захистить як жінок, так і чоловіків від ВПЛ-асоційованих захворювань. У чоловіків ВПЛ викликає рак статевих органів, анальний рак і аногенітальні кондиломи. У 2011 р. в США були рекомендовані планове щеплення хлопчиків 11-12 років чотиривалентною вакциною та catch-up вакцинація у віці 13-21 років. В Австралії також було запропоновано ввести планову вакцинацію хлопчиків у 2013 р.

Таким чином, програми планової вакцинації проти ВПЛ показали свою ефективність і доцільність. Максимального ефекту можна досягти при вакцинації підлітків обох статей до сексуального дебюту. Очікувати зниження захворюваності на РШМ та раку інших локалізацій можна через 10-15 років після впровадження вакцинації, проте найближчі результати полягають у зниженні захворюваності генітальними кондиломами (тільки при застосуванні чотиривалентних вакцин), що дає можливість моніторувати та оцінити ефективність вакцинації.

ПРОГРАМИ ПЛАНОВОЇ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ У СВІТІ

Переважає більшість національних програм вакцинації направлена на проведення щеплення осіб жіночої статі. Одночасно з цим зростає кількість країн, що розпочинають проводити вакцинацію і серед хлопчиків. Так у США, Канаді та Австралії рекомендовано планове щеплення хлопчиків. Обґрунтування такої тактики вакцинації полягає в тому, що чоловіки є не лише джерелом і переносниками інфекції, але й також страждають на ВПЛ-захворювання (анальний рак, рак зовнішніх статевих органів, аногенітальні кондиломи).

Сьогодні країни, які ввели щеплення проти ВПЛ-інфекції до національних програм вакцинації, мають різні підходи до фінансування даної програми. Така відмінність пов'язана з особливостями фінансування системи охорони здоров'я та інфраструктур щодо здійснення вакцинації:

- включення до національних програм вакцинації рекомендованих груп населення (наприклад в Австралії) [10];
- безоплатна вакцинація для визначених груп населення (наприклад програма вакцинації дітей у США) [3];
- часткова компенсація вартості вакцинації, доплата від пацієнта (наприклад у Франції) [11].

*Одномоментна початкова вакцинація, що виконується для швидкого переривання ланцюга передачі інфекції (прим. ред.).

Міністерства охорони здоров'я 39 країн вирішили безпосередньо фінансувати вакцинацію проти ВПЛ-інфекції (в деяких країнах програми можуть виконуватися без внесення до національних програм вакцинації):

- ☛ Африка: Лесото;
- ☛ Азіатсько-Тихоокеанський регіон: Австралія, Японія, Малайзія, Нова Зеландія [3, 12];
- ☛ Європа: Бельгія, Великобританія, Греція, Данія, Ірландія, Іспанія, Італія, Латвія, Ліхтенштейн, Люксембург, Македонія, Нідерланди, Німеччина, Норвегія, Португалія, Румунія, Словачія, Словенія, Франція, Швейцарія, Швеція [20];

ЛІТЕРАТУРА

1. Munoz N. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer*: 111, 278-285 (2004).
2. Anhang R., Goodman A., Goldie S.J. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54: 248-259.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.
4. Smith J.F. et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3: 109-115.
5. Harper D.M. et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109: 158.
6. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 89-99.
7. Glaxo Smith Kline clinical study register. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Vaccine. GSK Study ID 109616 (Y7). Accessed January 26, 2012.
8. Stanley M., Lowy D.R., Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3): 106-113.
9. Olsson S.E. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25: 4931-4939.
10. Shefer A et al. *Vaccine*. 2008; 26S: K68-K75.
11. Koulova A. et al. *Vaccine*. 2008; 26: 6529-6541.
12. New Zealand Ministry of Health press release, 02 May 2008.
13. Levy-Bruhl et al. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 2709-2713.
14. Cayman Island Government. Accessed 11 August, 2009.
15. Pan American Health Organization Immunization Newsletter, Volume XXXI, No. 1, February 2009.
16. Howlett R.I. et al. *Preventive Medicine*. 2009;48: 432-437.
17. WHO/ICO Information Center of HPV and Cervical Cancer, Fact Sheet: Croatia, 22 June, 2010. Accessed 28 September, 2010.

- ☛ Латинська Америка та країни Карибського басейну: Кайманові острови, Колумбія, Панама [14, 15], Тринідад і Тобаго;
- ☛ Близький Схід: Кувейт;
- ☛ Північна Америка: Канада, Мексика, США [3, 16].

В окремих країнах вакцинація проти ВПЛ-інфекції проводиться за кошти регіональних програм:

- ☛ Хорватія, Російська Федерація, Об'єднані Арабські Емірати (Абу-Дабі) [17-19].

18. Ireland Ministry of Health press release. <http://www.dohc.ie/press/releases/2010/20100115.html>. Accessed 12 February 2010.
19. Latvia vaccination schedule. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm, accessed 10 November 2010.
20. Ministry of Health Republic of Macedonia. <http://moh.gov.mk/eng/index.php?news=328&print>. Accessed 11 June 2010.
21. European Cervical Cancer Association (ECCA). HPV Vaccination Across Europe. April 2009. http://www.ecca.info/fileadmin/user_upload/HPV_Vaccination/ECCA_HP_Vaccination_April_2009.pdf. Accessed 30 September 2010.
22. Romania Ministry of Health press release, 11 November 2009. <http://www.ms.ro/index.php?pag=62&id=6884&pg=1>. Accessed 30 September 2010.
23. Slovenia Ministry of Health press release, 27 March 2009. <http://www.mz.gov.si/nc/si/splonso/cns/novica/articla/12106/5843>. Accessed 29 September 2010.
24. Cayman Island Government. http://www.gov.ky/portal/page?_pageid=1142,4547404&_dad=portal&_schema=portal. Accessed 11 August 2009.
25. Pan American Health Organization Immunization Newsletter. Volume XXXI, Number 1 February 2009.
26. Howlett R.I. et al. *Preventive Medicine*. 2009;48: 432-437.
27. WHO/ICO Information Center of HPV and Cervical Cancer, Fact Sheet: Croatia, 22 June 2010. www.who.int/hpvcentre. Accessed 28 September 2010.
28. WHO/ICO Information Center of HPV and Cervical Cancer, Fact Sheet: Russia, 22 June 2010. www.who.int/hpvcentre. Accessed 28 September 2010.
29. Abu Dhabi Ministry of Health Vaccination Brochure.
30. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56 (RR-2):1-24.
31. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
32. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
33. 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: 1928-43.