

Многообразии серотипов ВПЧ. Новые возможности профилактики

**Тарасова А.А., д.м.н.
Кафедра факультетской и поликлинической
педиатрии ПИМУ, Нижний Новгород**

**Межрегиональная научно-практическая конференция акушеров-
гинекологов ПФО 13 мая 2020 г.**

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD, ФОРТ.

Данная презентация поддерживается компанией ФОРТ

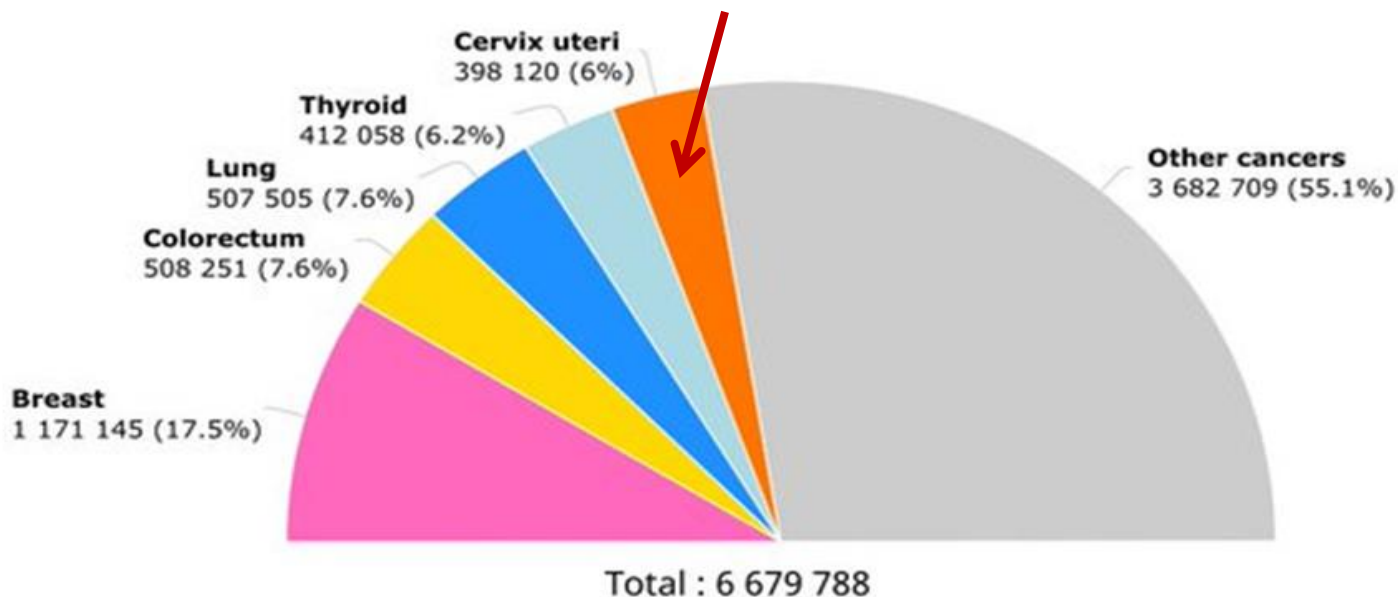
«Информация предоставлена в качестве информационной и обучающей поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании ФОРТ (ООО «ФОРТ», Россия).

ФОРТ не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, ages 0-59



International Agency for Research on Cancer



GLOBAL CANCER
OBSERVATORY

#GCO
#365

Ежегодно в мире регистрируется более 750 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, из которых ~90% приходится на РШМ

РШМ – рак шейки матки.

Forman D, Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30

Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.

Ежегодно в мире регистрируется более 750 тысяч новых случаев ВПЧ-ассоциированных раков

Нозология	в мире ¹		в России ²	
	Новых случаев, п	Летальных исходов, п	Новых случаев, п	Летальных исходов, п
Рак шейки матки	527 624	265 672	15 342	7 371
Рак гортани	142387	96 090	4 104	3 015
Рак анального канала	27 000	-	-	-
Рак вульвы	27 000	-	-	-
Рак полового члена	22 000	-	-	-
Рак влагалища	13 000	-	-	-

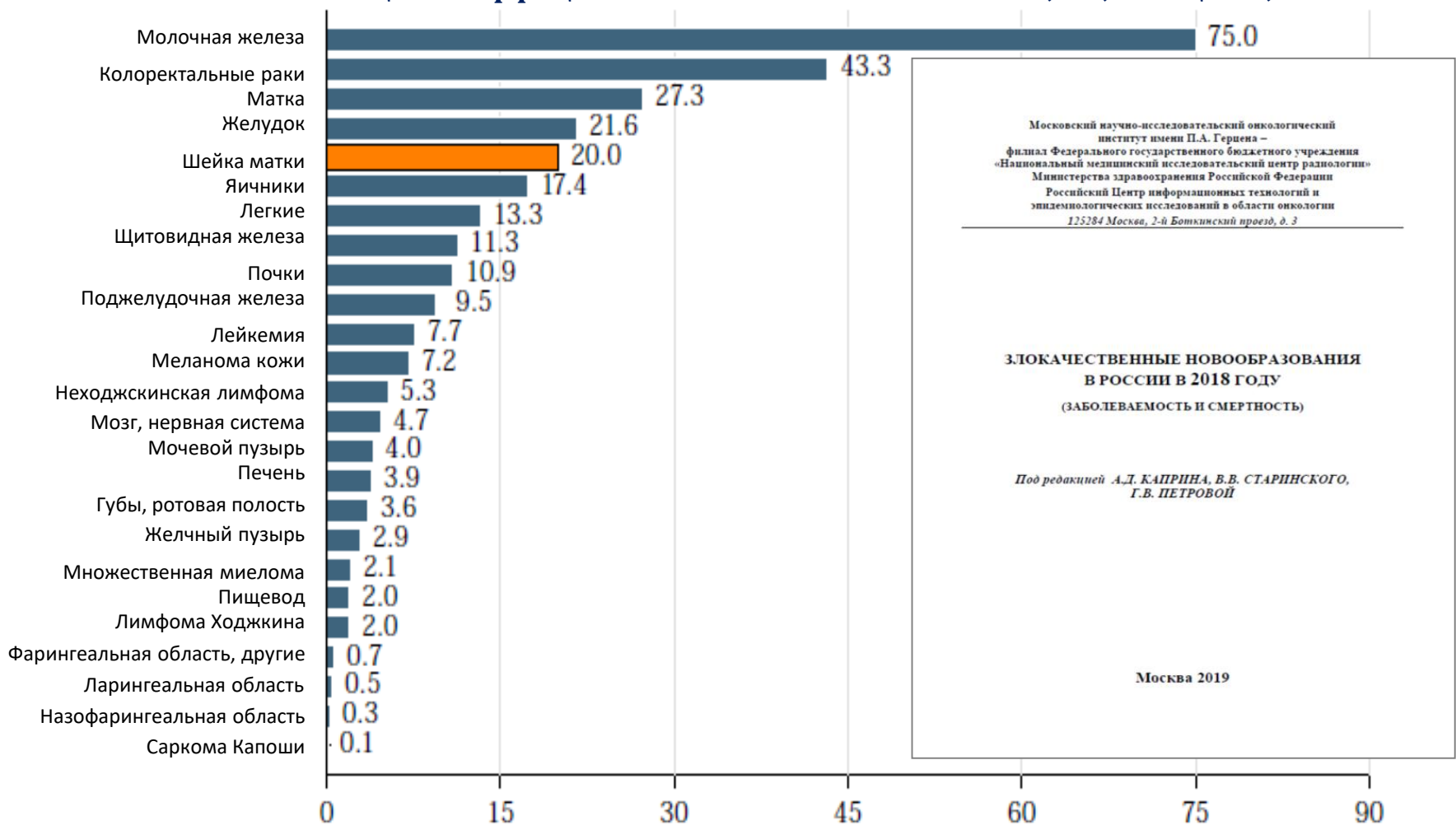
Согласно расчетам заболеваемость раком шейки матки увеличится в полтора раза к 2020 году и достигнет **740 000** новых случаев в год³

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. [accessed December 26, 2016].
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. [accessed December 26, 2016].
3. Parkin DM e.a. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 8):S4-S66.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Рак шейки матки – 5-ый по частоте вид рака у женщин в РФ

Общий коэффициент заболеваемости на 100000, РФ, женщины, 2012 г.



Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии
 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
 В РОССИИ В 2018 ГОДУ**
 (ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ)

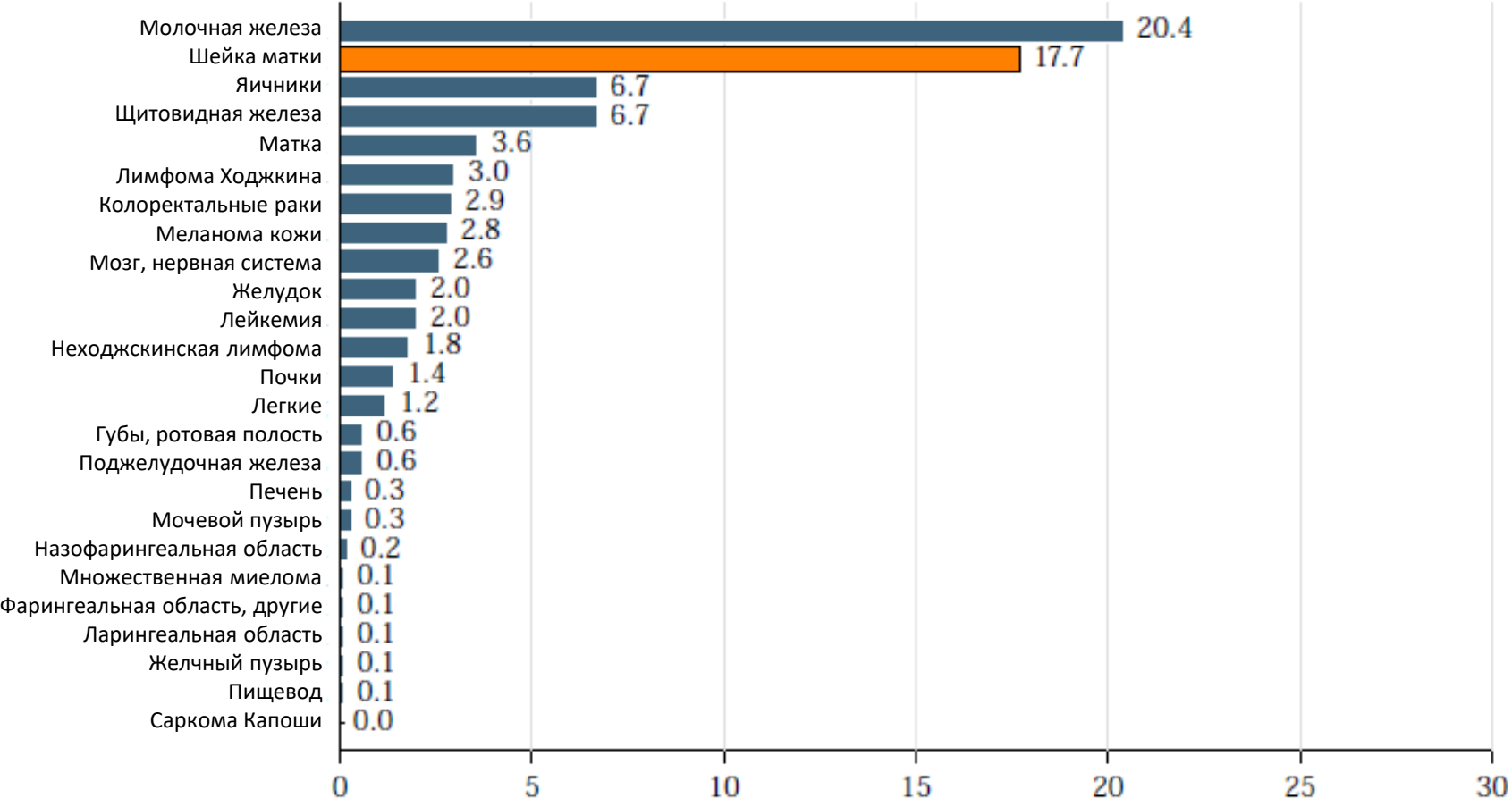
Под редакцией *А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО,
 Г.В. ПЕТРОВОЙ*

Москва 2019

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. [accessed December 26, 2016].

Рак шейки матки – 2-ой по частоте вид рака у женщин до 45 лет в РФ

Общий коэффициент заболеваемости на 100000, РФ, женщины 15-44 лет, 2012 г.

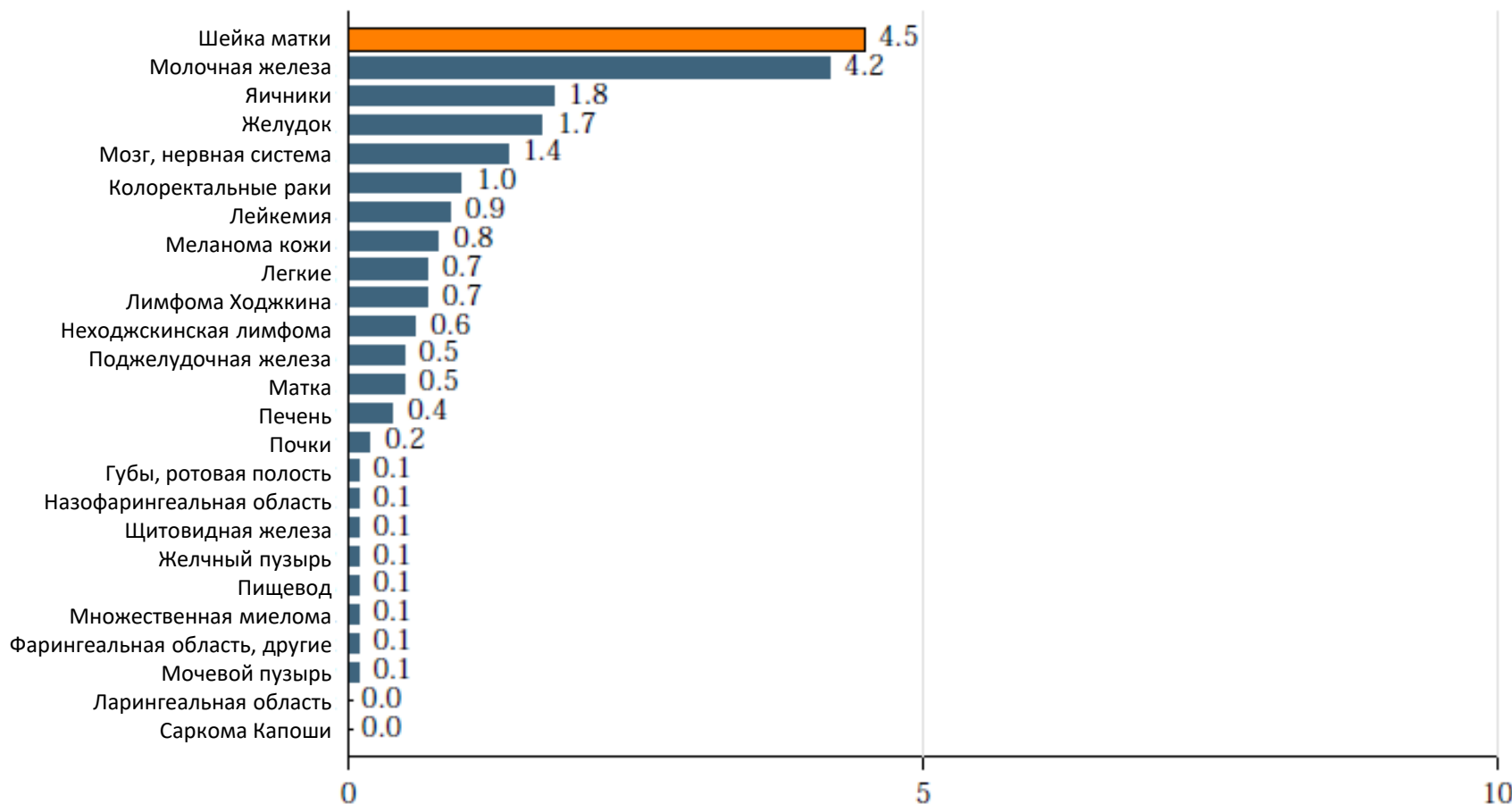


RU-HPV-00210 от 05.2020

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. [accessed December 26, 2016].

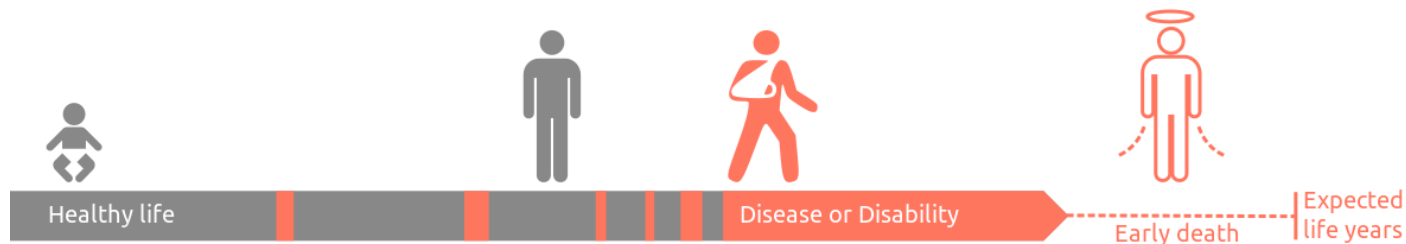
Рак шейки матки – 1-ое место в структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет в РФ

Общий коэффициент смертности на 100000, РФ, женщины 15-44 лет, 2012 г.



1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. [accessed December 26, 2016].

РШМ – 4-ое место в структуре годовой преждевременной смертности и инвалидности женщин от ЗНО в РФ¹



$$\text{DALYs} = \text{YLDs} + \text{YLLs}$$

годы жизни,
скорректированные
по нетрудоспособности

ожидаемое (среднее)
количество потерянных лет
трудоспособной жизни

ожидаемое (среднее)
количество потерянных
лет жизни

$$220\ 108 = 192\ 079 + 28\ 029$$

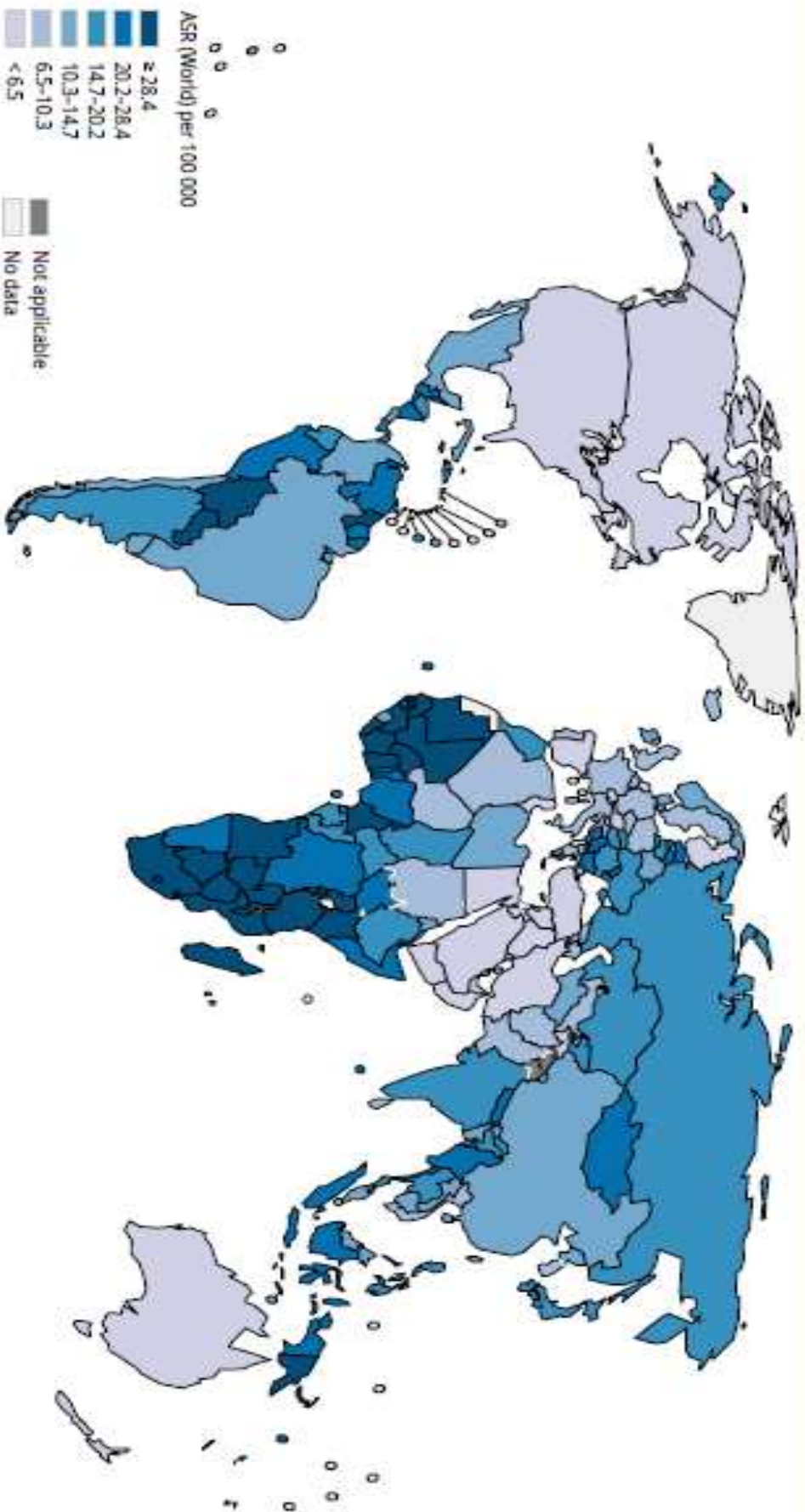
лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности лет инвалидности потерянных лет жизни

В структуре инвалидности в онкогинекологии на РШМ приходится 83%²

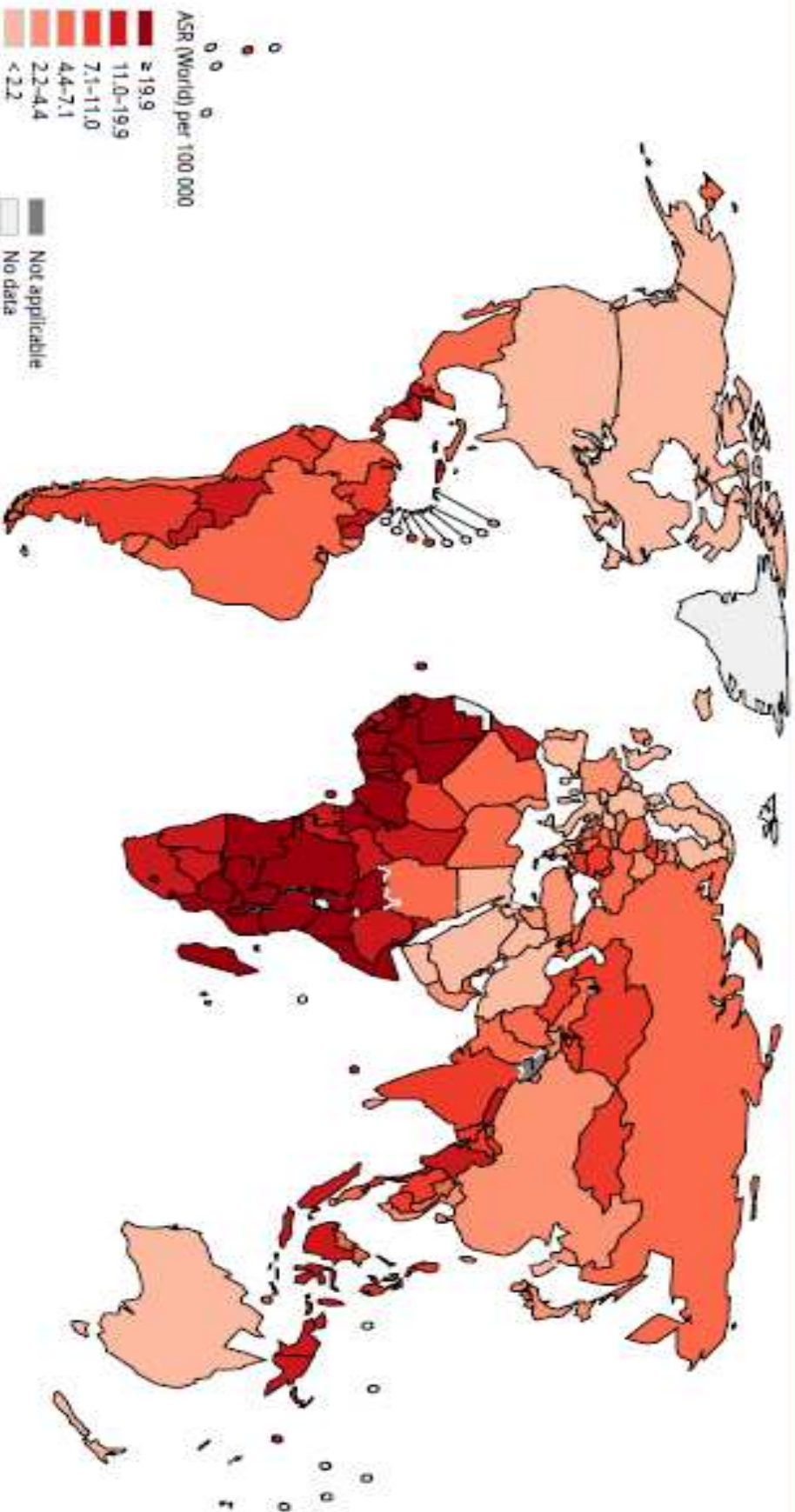
ЗНО – злокачественные новообразования, РШМ – рак шейки матки

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016.[accessed December 26, 2016].
2. Свирская С.В., Егорова А.Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки. Сибирское медицинское обозрение, 2011.-N 3.- С.3-8. Source for image: <https://epiinside.wordpress.com/2014/09/23/what-is-dalys-and-why-use-it/> Accessed on 04.02.2017

Age standardized (World) incidence rates, cervix uteri, all ages



Age standardized (World) mortality rates, cervix uteri, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018
Graph producer: IARC (<https://gco.iarc.fr/method>)
World Health Organization

World Health Organization
International Agency for Research on Cancer 2018

В России

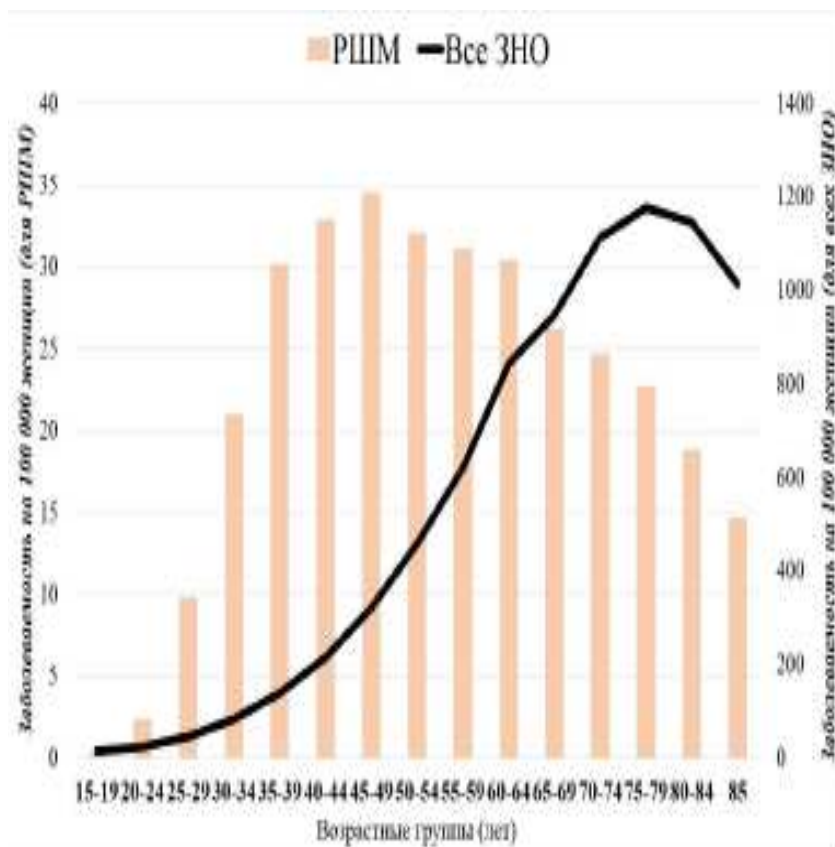
- ▶ Выявление патологии шейки матки во время профилактических осмотров в России – **не более 25%**
- ▶ **Не существует** других организованных скрининговых программ для выявления онкологических заболеваний:
- ▶ аногенитальной области,
- ▶ органов головы и шеи*, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией как для женщин, так для мужчин

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

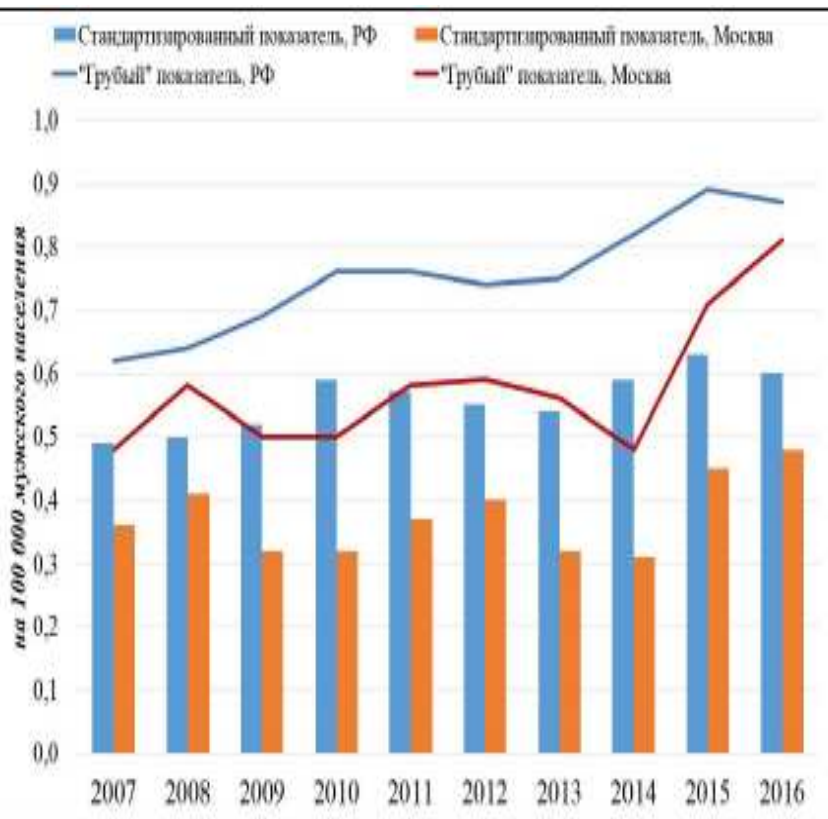
Динамика изменения среднего возраста, в котором впервые в жизни установлен диагноз РШМ (лет) и динамика изменения показателя заболеваемости РШМ (стандартизированный показатель, на 100 000 женского населения) в РФ в период с 1993 по 2016 гг.



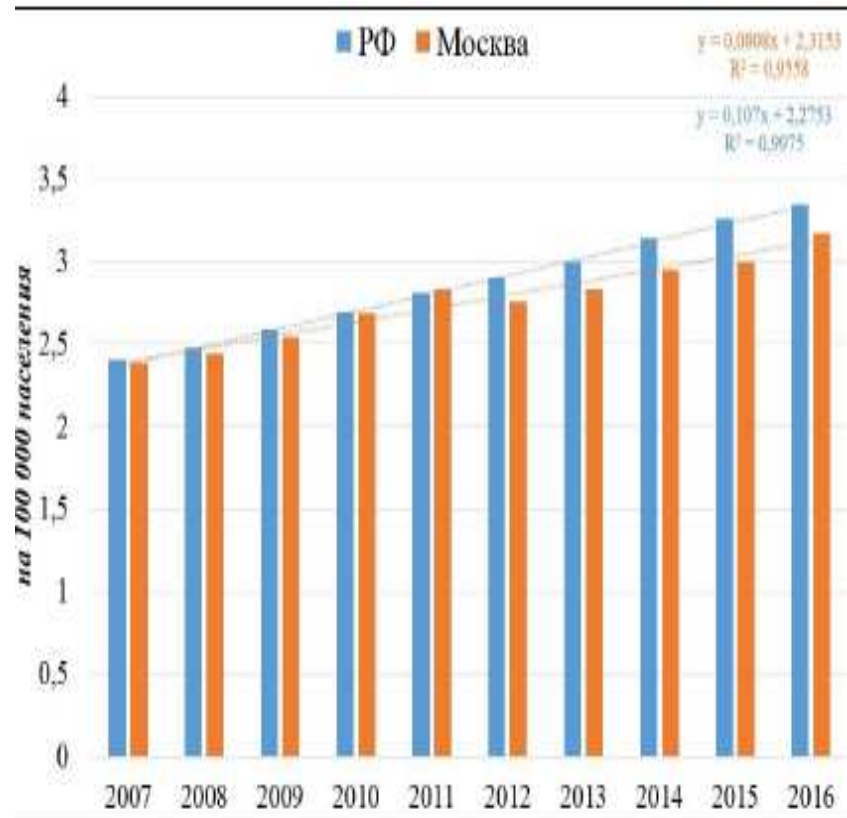
Распределение показателя среднемноголетней заболеваемости РШМ («грубого») по возрастным группам и показателя среднемноголетней заболеваемости всеми ЗНО среди женщин (в среднем) в РФ, за период 2007–2016 гг. (на 100 000 женского населения)



Динамика изменения показателей заболеваемости раком полового члена за период 2007–2016 гг. в РФ и в г. Москве (на 100 000 мужского населения)



Динамика изменения расчётного показателя распространённости рака ануса и анального канала среди населения (обоих полов) в РФ и в г. Москве в период 2007–2016 гг. (на 100 000 населения)



1. Лопухов Д.П., 2018 г.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

В РФ аногенитальные бородавки входят в пятерку лидеров среди ИППП

А в некоторых регионах занимают лидирующую первую позицию

Нозологии	РФ	ЦФО	г. Москва
Трихомониаз	I	I	III
Хламидиоз	II	II	II
Гонорея	III	V	VI
Сифилис	IV	IV	IV
Генитальный герпес	VI	VI	V
Аногенитальные бородавки	V	III	I

Значительный рост доли аногенитальных бородавок в общей структуре ИППП с 2009 по 2013 гг.:

с 9,1 до 9,78% в РФ

с 11,7 до 13,8% в ЦФО

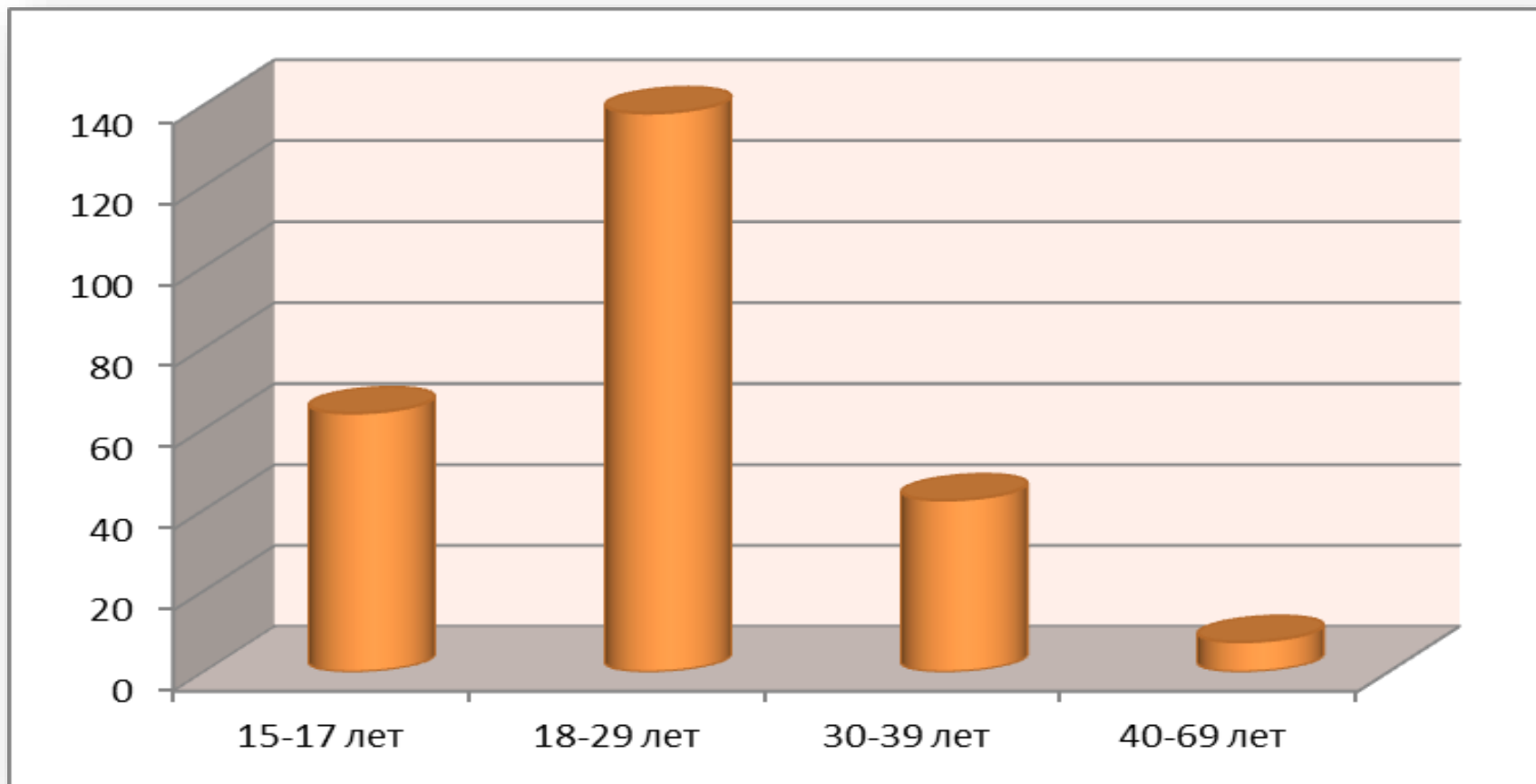
с 22,1 до 26,4% в Москве

18-29
лет



В Санкт-Петербурге, показатели заболеваемости превышали уровни по стране в целом в 1,4–2,3 раза

Среднегодовые уровни заболеваемости аногенитальными бородавками по различным возрастным группам за период 2005–2016 гг. в России (на 100 000 населения)



RU-HPV-00210 от 05.2020

А что в России?

- Если не будут приняты меры, то в России к **2030** году заболеваемость раком шейки матки может увеличиться в **два раза** по сравнению с 2019 годом и составить **295 тысяч** случаев.
- Смертность по этому профилю прогнозируется на уровне около **130 тысяч случаев**.

Алексей Беляев, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Cervical Cancer

Just the tip of the iceberg.

Cervical cancer is the only type of HPV cancer with a recommended screening test to detect it at an early stage.

Cervical Precancers

While screening can detect precancers before they turn into cancer, treatment for these precancers can lead to problems during pregnancy.

5 Other HPV Cancers

There are no recommended screening tests for these 5 cancers, so they may not be detected until they cause serious health problems.

HPV vaccination at ages 11-12 could

**PREVENT
OVER 90%**

of these cancers.

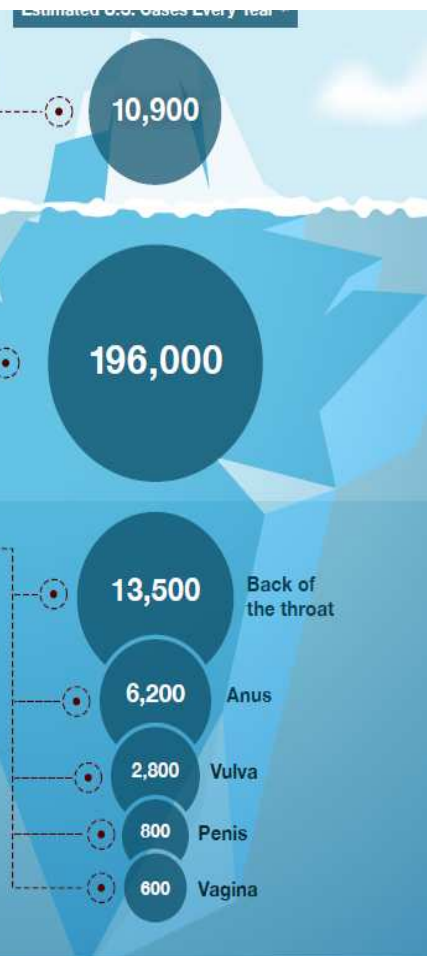
Sources:
1. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>
2. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6811a1.htm>



**HPV VACCINE
IS CANCER PREVENTION**

Last updated JANUARY 2020
PN300638

For additional information, visit:
www.cdc.gov/HPV



Рак шейки матки

Просто верхушка айсберга.

Рак шейки матки является единственным типом рака, вызванного ВПЧ, с рекомендуемым скринингом, чтобы обнаружить его на ранней стадии.

Цервикальные предраки

Во время скрининга можно обнаружить предраковые состояния, прежде чем они перейдут в рак

5 Других видов рака ВПЧ

Нет рекомендуемых тестов скрининга на эти 5 видов рака, поэтому они могут быть не обнаружены, пока они не вызовут серьезные проблемы со здоровьем.

- 13 500 гортань
- 6 200 Анус
- 2 800 Вульва
- 800 Пенис
- 600 Вагина

Реестры рака не собирают регулярно информацию о статусе ВПЧ, поэтому раковые заболевания, связанные с ВПЧ, определяются как те, которые возникают в тех частях тела, где часто обнаруживается ВПЧ.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18-типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Актуальность

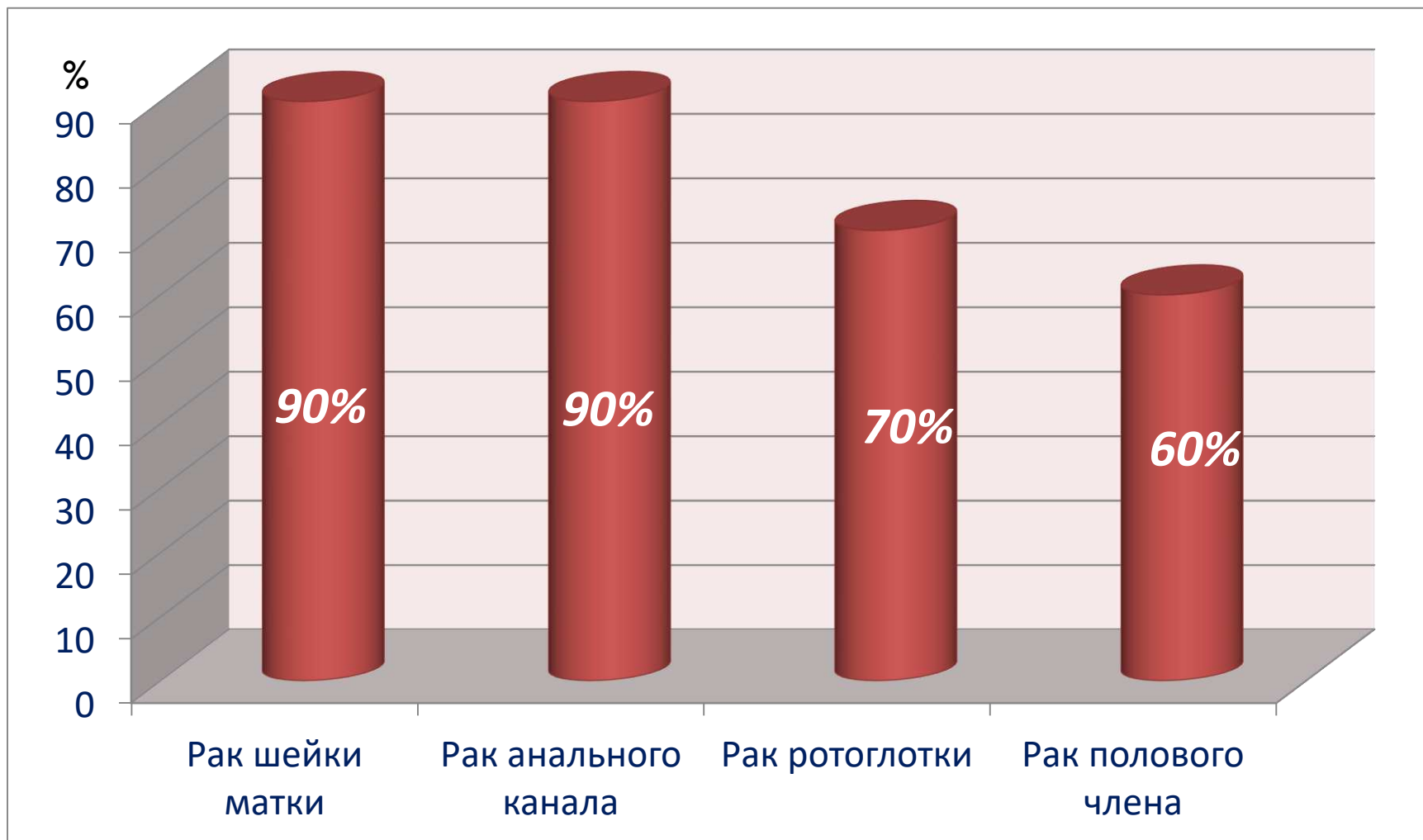
Достоверно доказана роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении:

- ▶ рака шейки матки,
- ▶ полового члена,
- ▶ вульвы,
- ▶ влагалища,
- ▶ анального канала,
- ▶ полости рта,
- ▶ задней части глотки, включая основание языка и миндалин, гортани
- ▶ а также аногенитальных (венерических) бородавок
- ▶ и респираторного рецидививирующего папилломатоза



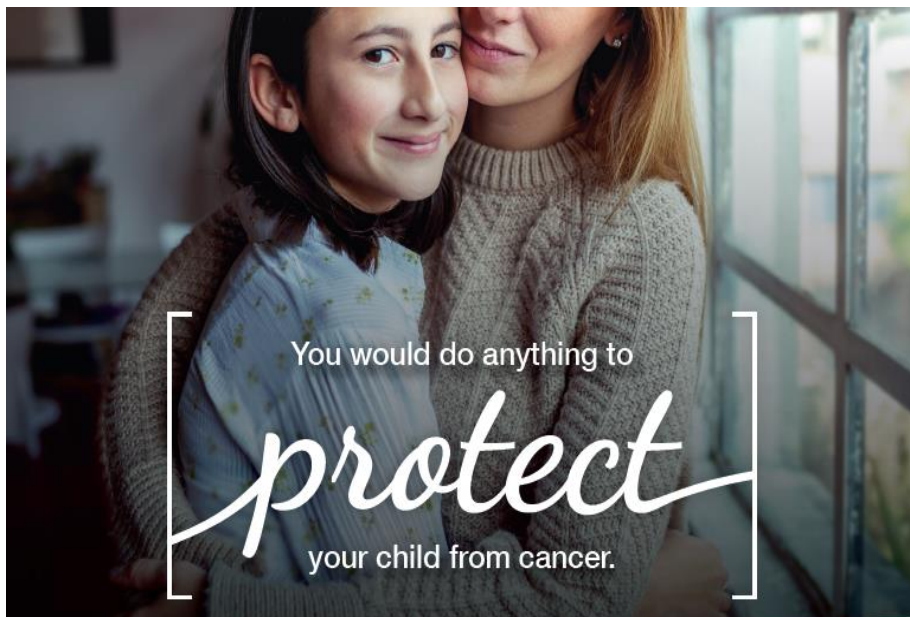
* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Данные генотипирования раковой ткани на ВПЧ (CDC, 2020)



* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Вакцинация в возрасте 11-12 лет предотвращает более 90% всех этих видов рака



You would do anything to
protect
your child from cancer.

Simply getting the HPV vaccine at ages 11 or 12 can help protect them against certain cancers later in life.

Ask your child's doctor or nurse about the HPV vaccine.

www.cdc.gov/HPV



HPV VACCINE
IS CANCER PREVENTION

JANUARY 2020

If there were a vaccine against cancer, wouldn't you get it for your kids?

HPV vaccine is cancer prevention. Talk to the doctor about vaccinating your 11–12 year old **sons and daughters** against HPV.

www.cdc.gov/vaccines/teens



U.S. Department of Health and Human Services

YOU ARE THE KEY TO HPV

Позиция ВОЗ

Краткое изложение основных положений

Документ по позиции ВОЗ относительно вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ)
Май 2017



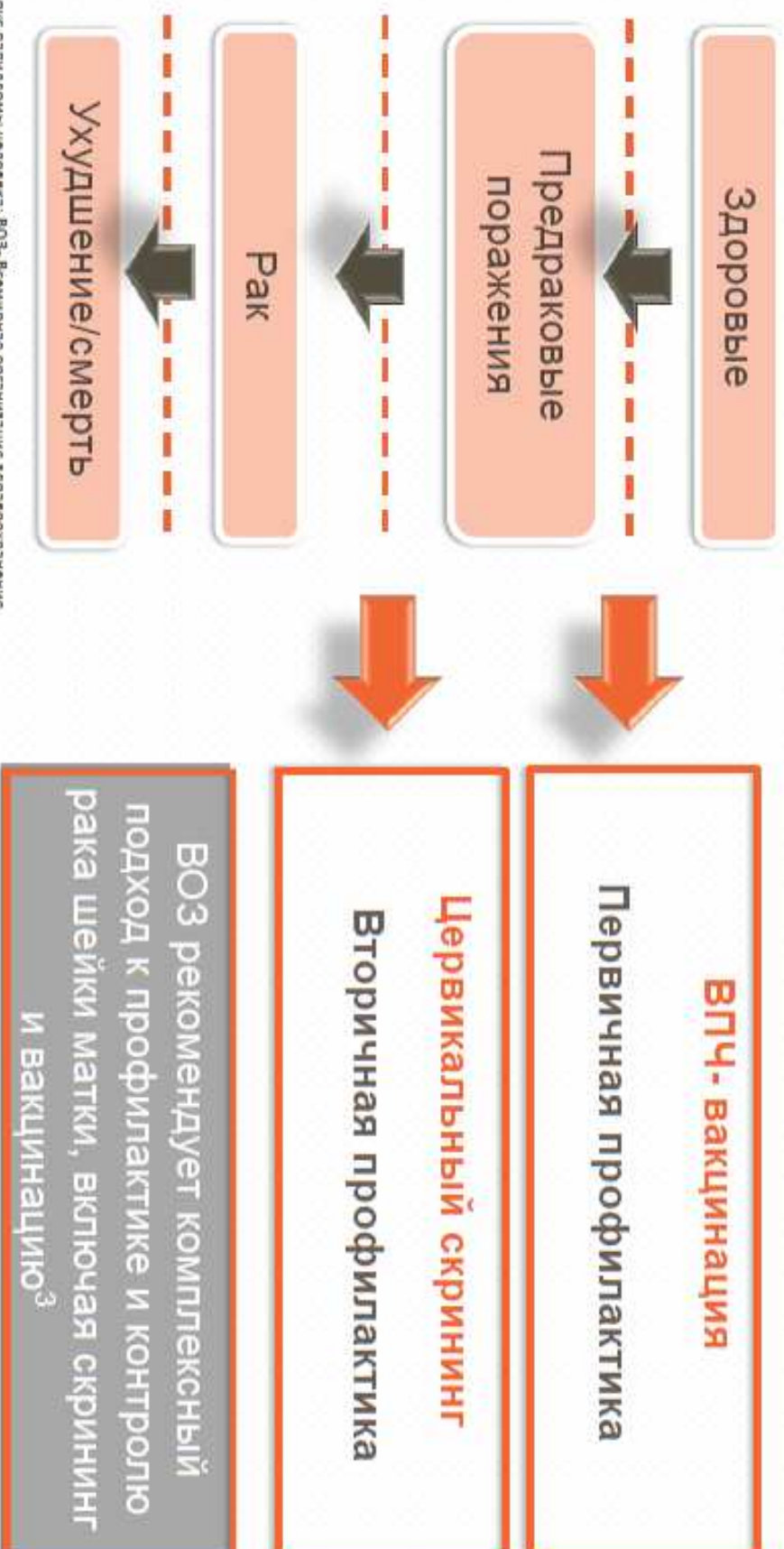
ВОЗ выступила с призывом к действиям, направленным на ликвидацию рака шейки матки, и предложил странам и партнерам объединить усилия для расширения доступа к мерам профилактики рака шейки матки и увеличения охвата населения.

В качестве трех основных мер были названы:

- 1) вакцинация против ВПЧ,
- 2) скрининг и
- 3) лечение предраковых поражений, а также ведение пациенток с раком шейки матки.

Профилактика ВПЧ-инфекции: стратегия двойного подхода

- Скрининг выявляет существующие предраковые поражения
- Вакцинация потенциально предотвращает их, и проводится в первую очередь



ВПЧ- вирус папилломы человека; ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения

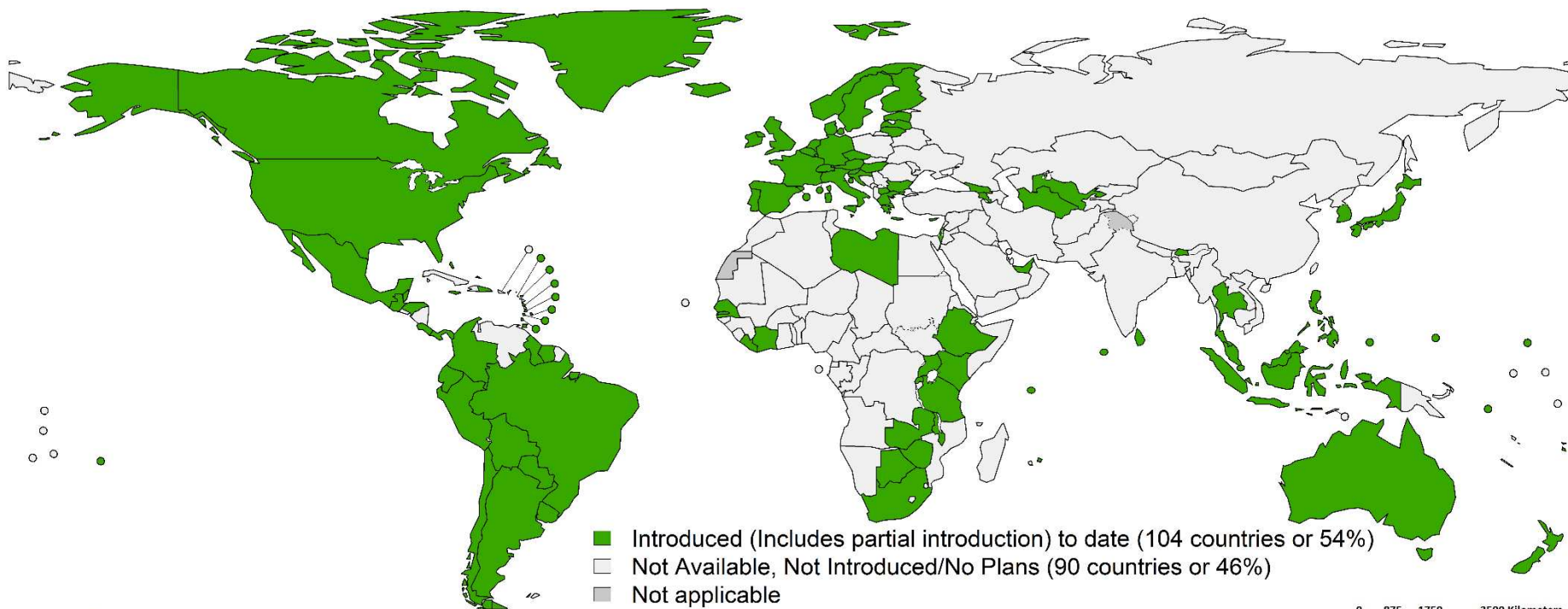
1. Schiffman M, et al. Lancet 2007; 370:890-907; 2. IARC/WHO. IARC Handbook of Cancer Prevention Vol. 10: Cervix Cancer Screening 2005. Lyon, IARC Press.

3. WHO Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Factsheet n°380 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. (Доступно 18.04.17)

Профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована ведущими профессиональными ассоциациями/организациями мира:

- ▶ **Европейским центром контроля заболеваний** (European Centre for Disease Prevention and Control);
- ▶ **Международной федерацией гинекологии и акушерства** (International Federation of Gynecology and Obstetrics);
- ▶ **Американским онкологическим обществом** (American Cancer Society);
- ▶ **Обществом гинекологической онкологии** (Society of Gynecologic Oncology);
- ▶ **Европейским обществом специалистов в области онкогинекологии** (European Society of Gynaecological Oncology);
- ▶ **Национальным объединенным заключением Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada — Society of Gynecologic Oncology of Canada — Society of Canadian Colposcopists;**
- ▶ **Американской коллегией акушеров-гинекологов** (American College of Obstetricians and Gynecologists) и др.

104 страны внедрили (включая частичное внедрение) вакцинацию против ВПЧ в национальную программу иммунизации, **41 страна** внедрила в программы гендерно-нейтральный подход, январь 2020



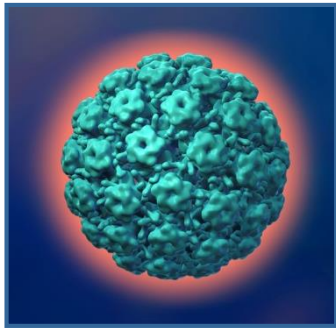
Date of slide: 2020-01-30
Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization (WHO)
Data source: IVB database as at 30th January 2020

Disclaimer:
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2020. All rights reserved



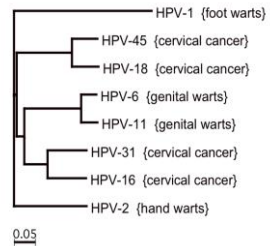
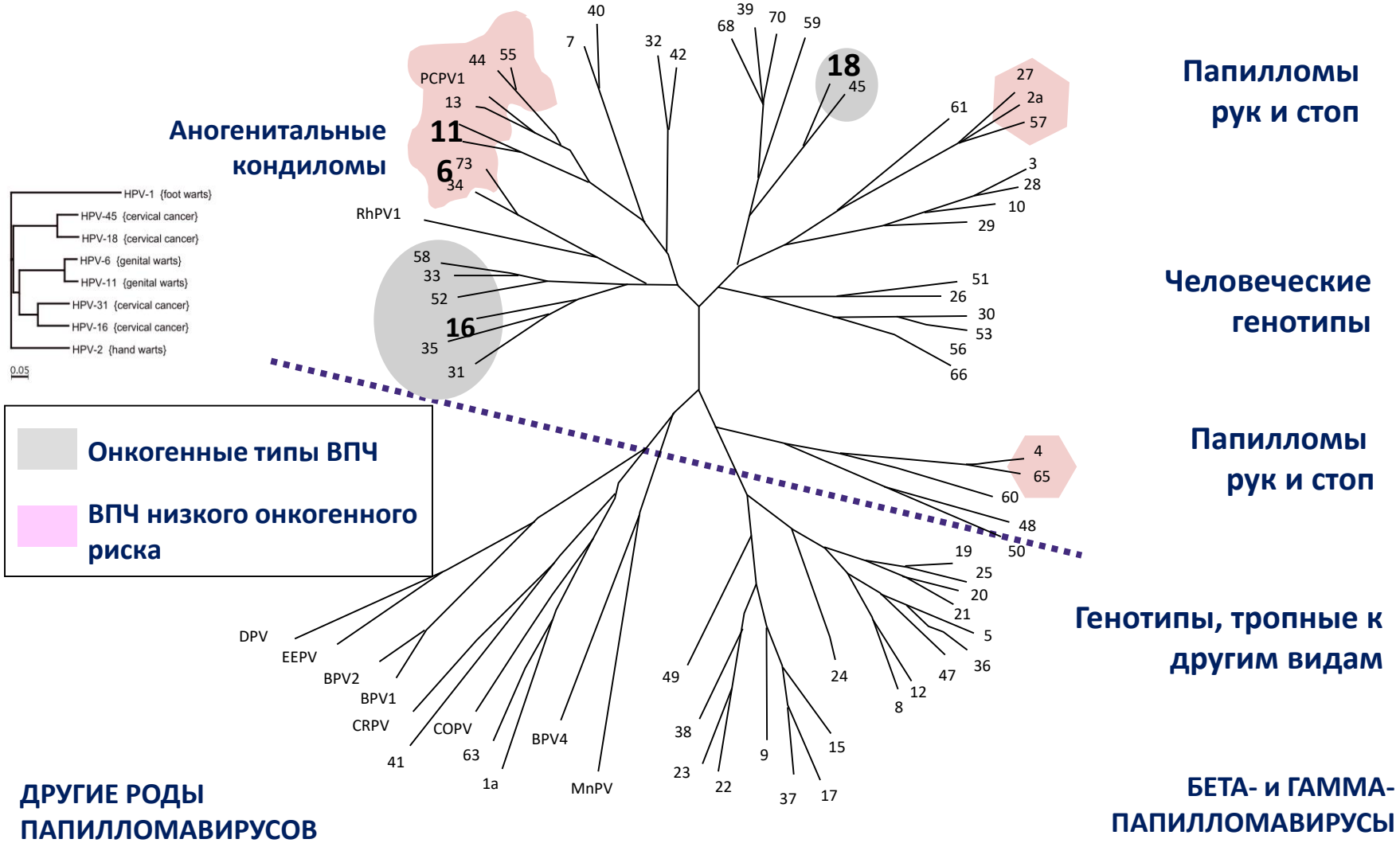
RU-HPV-00210 от 05.2020

Доля предотвращаемых при помощи вакцинации случаев для различных патологических состояний (охват вакцинацией 70%)



Филогенетическое древо Папилломавирусов

АЛЬФА-ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ



Оncогенные типы ВПЧ (Oncogenic HPV types)

ВПЧ низкого онкогенного риска (Low oncogenic risk HPV types)

ДРУГИЕ РОДЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ

Генотипы, тропные к другим видам

БЕТА- и ГАММА-ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ

Figure adapted from de Villiers EM, et al. *Virology* 2004; **324**:17–27.

От простых бородавок до меланомы

Нозология	ВПЧ тип
Негенитальные поражения кожи	
Простые бородавки	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 60, 63, 65
Подошвенные бородавки	1, 2, 4, 63
Плоские бородавки	3, 10, 27, 28, 29, 38, 41, 49
Бородавка Бютчера	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Мозаичные бородавки	2, 27, 57
Верруциформная эпидермодисплазия	3, 4, 5a, 5b, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 49, 50 и др
Себорейный кератоз	6, 11, 31, 33
Гиперкератотический себорейный кератоз	9, 16, 23b, 37
Мягкая бородавка	6, 11
Эпидермальные кисты	57, 60
Немеланоцитарный рак кожи (БКК, ПКК и др.)	8, 15, 20, 23, 36, 38,
Актинический кератоз	8
Кератоакантома	1, 2, 5, 6, 9, 14, 16, 18, 19, 25, 35, 37, 58, 61
Диспластический меланоцитарный невус и меланома	2, 16, 33
Псориаз	5, 36
Склероатрофический лишен	16, 18, 45

1. Ljubojevic S. HPV-associated diseases. Clinics in Dermatology. 2014;32:227-34.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

От оральных бородавок до рака легких

Нозология	ВПЧ тип
Негенитальные поражения слизистых	
Рецидивирующий респираторный папилломатоз	6, 11
Плоскоклеточный рак легких	6, 11, 16, 18
Рак гортани	16, 18
Очаговая гиперплазия эпителия	13, 32
Папилломы конъюнктивы	6, 11
Оральные бородавки	2, 4
Оральные кондиломы	6, 11
Красный папилломатоз рта	6, 11

1. Ljubojevic S. HPV-associated diseases. Clinics in Dermatology. 2014;32:227-34.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

От аногенитальных бородавок до инвазивного рака

Нозология	ВПЧ тип
Аногенитальные поражения	
Аногенитальные бородавки	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Болезнь Боуэна	16, 18, 31, 34
Гигантские кондиломы	6, 11
Высокодифференцированные интраэпителиальные неоплазии	6, 11, 43
Низкодифференцированные интраэпителиальные неоплазии Бовеноидный папулёз Эритроплазия Кейра Инвазивный рак	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 62, 66

1. Ljubojevic S. HPV-associated diseases. Clinics in Dermatology. 2014;32:227-34.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; интраэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и интраэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

В зависимости от типа ВПЧ обладает высоким или низким онкогенным потенциалом

Типы ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом

16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, IS39

Типы ВПЧ с низким онкогенным потенциалом

6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89, 91

Типы высокого риска (онкогенные)

- ▶ Связаны с незначительными изменениями в клетках шейки матки, высокими изменениями в клетках шейки матки (легкие, средние и тяжелые нарушения Пап-теста) и дисплазией шейки матки. В редких случаях, связанных с аногенитальным (т. е. раком шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса и ротоглотки).
- ▶ ВПЧ типов **16 и 18** составляют примерно 63% всех случаев рака, связанных с ВПЧ, и около 66% случаев рака шейки матки.
- ▶ Типы ВПЧ **31, 33, 45, 52 и 58** вызывают примерно 10% всех случаев рака, связанных с ВПЧ.

<https://www.std.uw.edu/go/pathogen-based/hpv/core-concept/all>.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

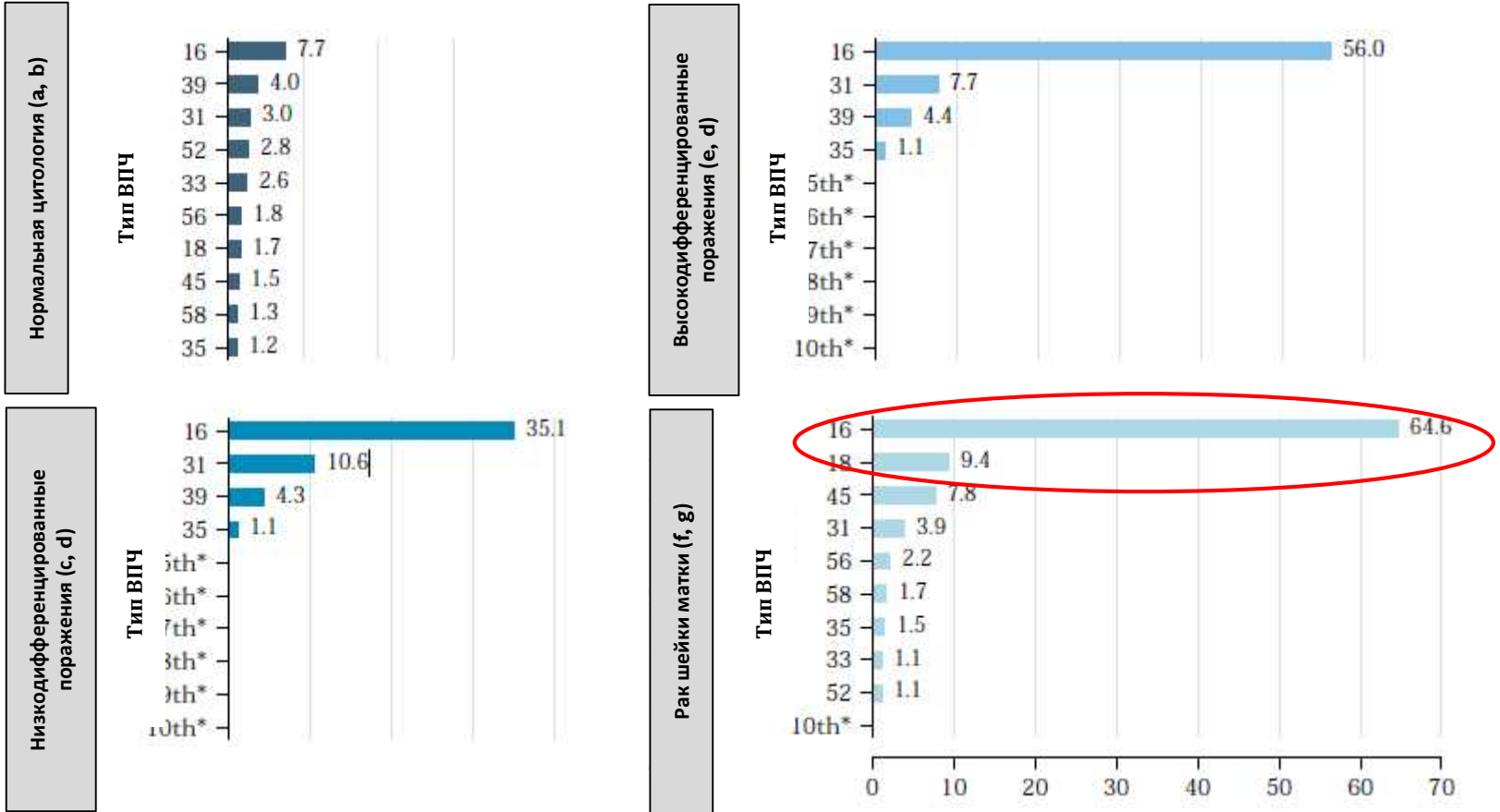
Типы ВПЧ высокого онкогенного риска

16 и 18 типа ВПЧ

- ▶ Рак шейки матки – в **100%**
 - ▶ Рак анального канала – в **90%**
 - ▶ Рак вульвы/влагалища - в **40%**
 - ▶ Рак полового члена – в **40%**
 - ▶ Рак головы и шеи – в **26%**
- ▶ Рак шейки матки – в **70%**
 - ▶ Рак анального канала – в **92%**
 - ▶ Рак вульвы/влагалища - в **80%**
 - ▶ Рак полового члена – в **63%**
 - ▶ Рак ротовой полости – в **95%**
 - ▶ Рак ротоглотки – **89%**

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

В РФ 74% всех случаев РШМ вызвано ВПЧ 16 и 18 типа



1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016. [accessed December 26, 2016]. **a)** по данным систематических обзоров и мета-анализа, проведенного ICO. Информационный центр ICO HPV обновил данные в июне 2014 г.: 1) Bruni L, J Infect Dis 2010; 202: 1789. 2) De Sanjosé S, Lancet Infect Dis 2007; 7: 453. **b)** Alexandrova YN, Cancer Lett 1999; 145: 43/Komarova 2010: reported in De Vuyst H, Vaccine 2013; 31 Suppl 5: F32/Rogovskaya SI, Vaccine 2013; 31 Suppl 7: H46/Shipitsyna E, Cancer Epidemiol 2011; 35: 160 **c)** по данным мета-анализа, проводимого IARC's Infections and Cancer Epidemiology Group до ноября 2011 г., Информационный центр ICO HPV обновил данные в июне 2014 г.: 1) Guan P, Int J Cancer 2012;131:2349. 2) Clifford GM, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1157. **d)** Kulmala SM, J Med Virol 2007; 79: 771. **e)** по данным мета-анализа, проводимого IARC's Infections and Cancer Epidemiology Group до ноября 2011 г., Информационный центр ICO HPV обновил данные в июне 2014 г.: 1) Guan P, Int J Cancer 2012;131:2349. 2) Smith JS, Int J Cancer 2007;121:621. 3) Clifford GM, Br J Cancer 2003;89:101. **f)** по данным мета-анализа, проводимого IARC's Infections and Cancer Epidemiology Group до ноября 2011 г., Информационный центр ICO HPV обновил данные в июне 2014 г.: 1) Guan P, Int J Cancer 2012;131:2349 2) Li N, Int J Cancer 2011;128:927 3) Smith JS, Int J Cancer 2007;121:621 4) Clifford GM, Br J Cancer 2003;88:63 5) Clifford GM, Br J Cancer 2003;89:101. **g)** Kleter B, J Clin Microbiol 1999; 37: 2508/Kulmala SM, J Med Virol 2007; 79: 771

Типы низкого риска (не онкогенные)

- ▶ Связано с генитальными бородавками и доброкачественными или незначительными изменениями в клетках шейки матки (легкие отклонения Пап-теста).
- ▶ Примерно 90% генитальных бородавок вызваны ВПЧ типов **6 и 11**.
- ▶ Типы ВПЧ, вызывающие генитальные бородавки, могут иногда вызывать поражения полости рта, верхних дыхательных путей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и глаз.
- ▶ Рецидивирующий респираторный папилломатоз, редкое заболевание, обычно ассоциируется с ВПЧ типами **6 и 11**.

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

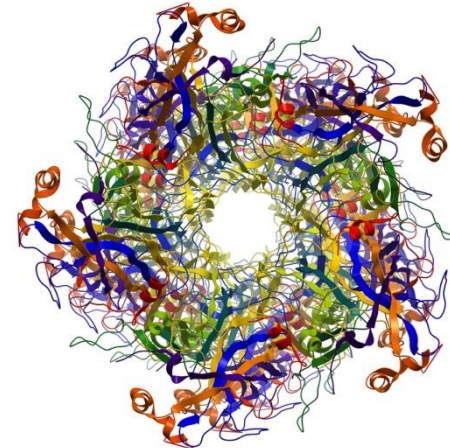
Типы ВПЧ 6 и 11

- ▶ Аногенитальные бородавки – в 100%
- ▶ Рецидивирующий респираторный папилломатоз – 100%
- ▶ Рак влагалища – 9,3%
- ▶ Рак полового члена – 5 %
- ▶ Плоскоклеточная карцинома полости рта – 2,5-5,1%
- ▶ Рак ротоглотки и гортани – 0,5-1,6%

* На территории РФ препарат Гардасил зарегистрирован для профилактики у девочек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; у мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет для профилактики: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Высокая стабильность ВПЧ обусловлена отсутствием вирусной оболочки

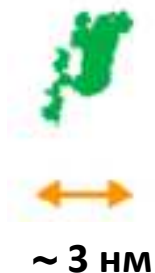
> 200 типов



Главный белок капсида L1 ВПЧ 16 типа

Вирусная частица

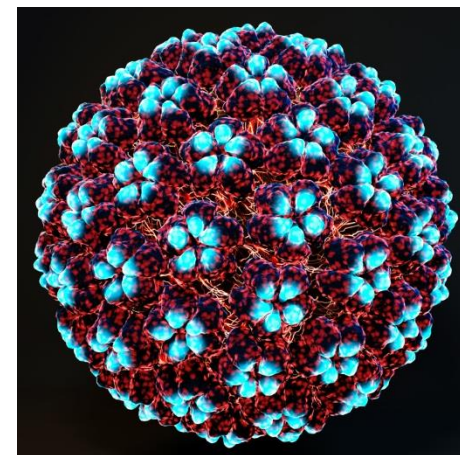
L1 протеин
360 копий



72 капсомера
(5xL1)



+ вДНК
+ L2 протеин
(~ 12 копий)



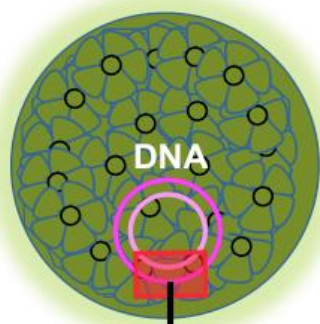
ВПЧ 16 типа
~ 55 нм

вДНК – вирусная ДНК

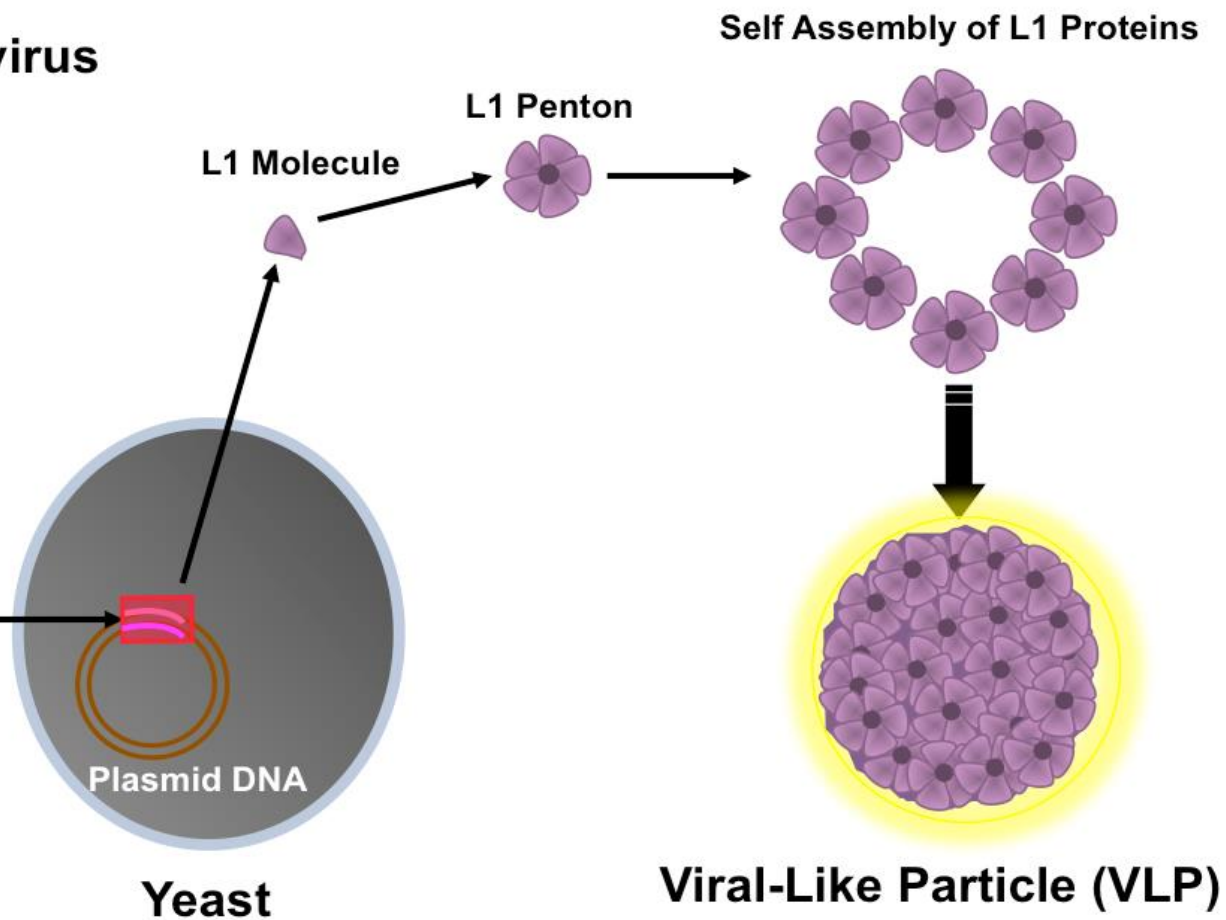
1. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. J Clin Invest. 2016;126(1):5-11.
2. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan; 16(1): 1-17.
3. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. Nature Reviews Microbiology. 2012 Oct;10(10):681.

Производство вакцин против ВПЧ

Human Papillomavirus



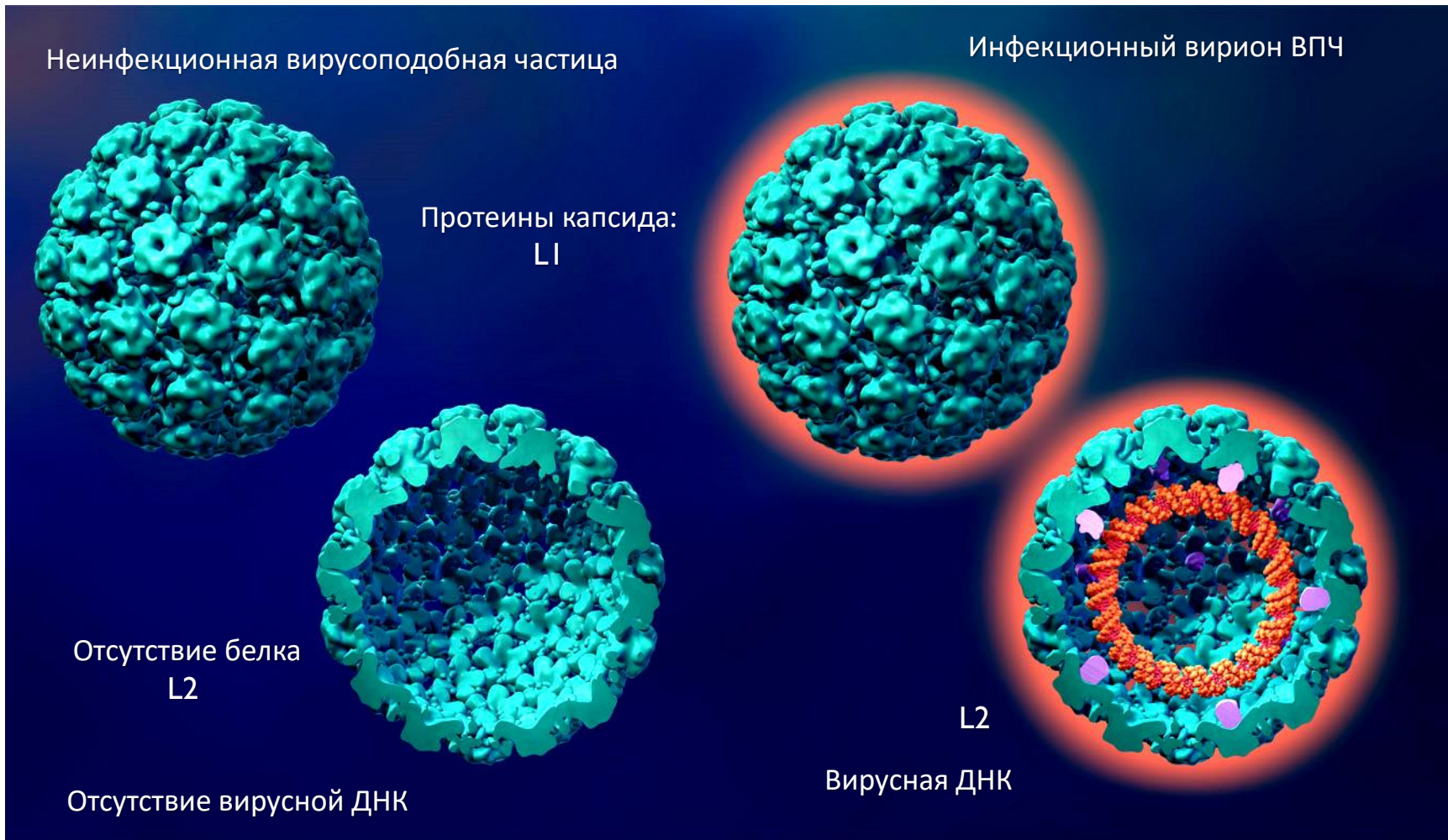
L1 Coding Region



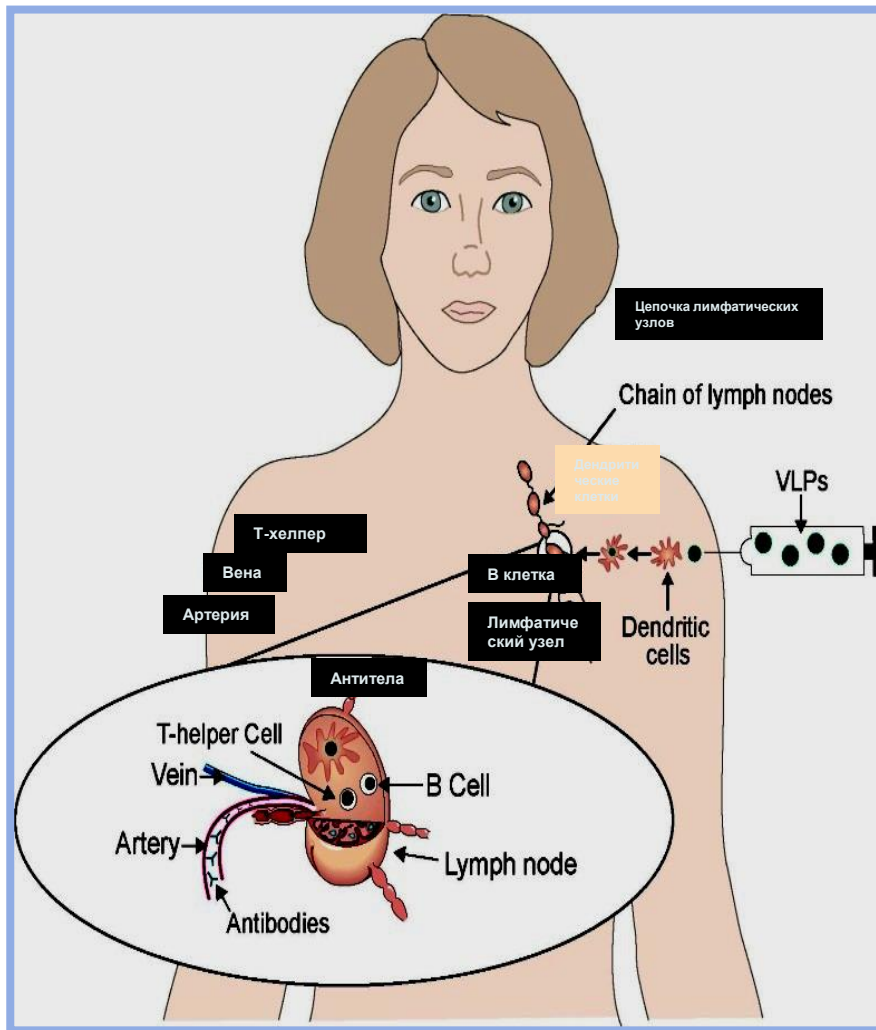
Yeast

Viral-Like Particle (VLP)

Рекомбинантная вакцина (не содержит живых вирусов)



Почему вакцины LI VLP ВПЧ обладают такой иммуногенностью?



Вводится внутримышечно¹:

- ✓ Доступ VLP в кровеносные сосуды и местные лимфатические узлы
- ✓ Даже без адъювантов, VLP являются мощными активаторами представляющих антиген клеток (АПК).²
- ✓ АПК активируют Т-хелперы, которые являются пусковым сигналом для дифференцировки В клеток и выработки антител.³

Гардасил®: первая вакцина в мире для профилактики рака шейки матки

- Против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18¹
- Рекомбинантная вакцина (не содержит живых вирусов)¹
- Внутримышечное введение¹
- Режим введения **0-, 2-, 6** месяцев¹
- Режим введения **0-, 6** месяцев¹



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®. Регистрационный номер ЛС 002293

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®. Регистрационный номер ЛС 002293-120315.
2. Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. CID 2016;63:519-27.

Из доступных на рынке РФ вакцин содержит наибольшее число вирусоподобных протеинов ВПЧ

Вакцина Гардасил® показана к применению **девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет** для предупреждения вызванных ВПЧ 6,11,16, 18 типами:

- ✓ **рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала**
- ✓ **аногенитальных кондилом (condiloma acuminata)**
- ✓ **цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS)**
- ✓ **внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени**
- ✓ **внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени**



Из доступных на рынке РФ вакцин содержит наибольшее число вирусоподобных протеинов ВПЧ

Вакцина Гардасил® показана к применению **мальчикам и мужчинам** в возрасте **от 9 до 26 лет** для предупреждения вызванных ВПЧ 6,11,16,18 типов:

- ✓ рака анального канала
- ✓ аногенитальных кондилом (*condiloma acuminata*)
- ✓ предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени



Противопоказания и меры предосторожности

- Гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введение последующей дозы вакцины противопоказано.
- Если у пациента отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины Гардасил® следует отложить. Вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.
- Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины Гардасил®, если только потенциальные преимущества вакцинации не превышают в значительной мере сопряженные с ней риски. Если выбор сделан в пользу вакцинации, необходимо принять меры по снижению риска образования постинъекционной гематомы.

Длительность иммунного ответа на введение вакцины Гардасил®

- Длительность иммунитета после полного курса вакцинации вакциной Гардасил® неизвестна.
- Женщины от 16 до 23 лет – в течение 9 лет
- Женщины от 24 до 45 лет – в течение 6 лет
- Мужчины от 16 до 26 лет – в течение 6 лет
- Длительность иммунной защиты при 2-х дозовой вакцинации препаратом Гардасил® не устанавливалась.



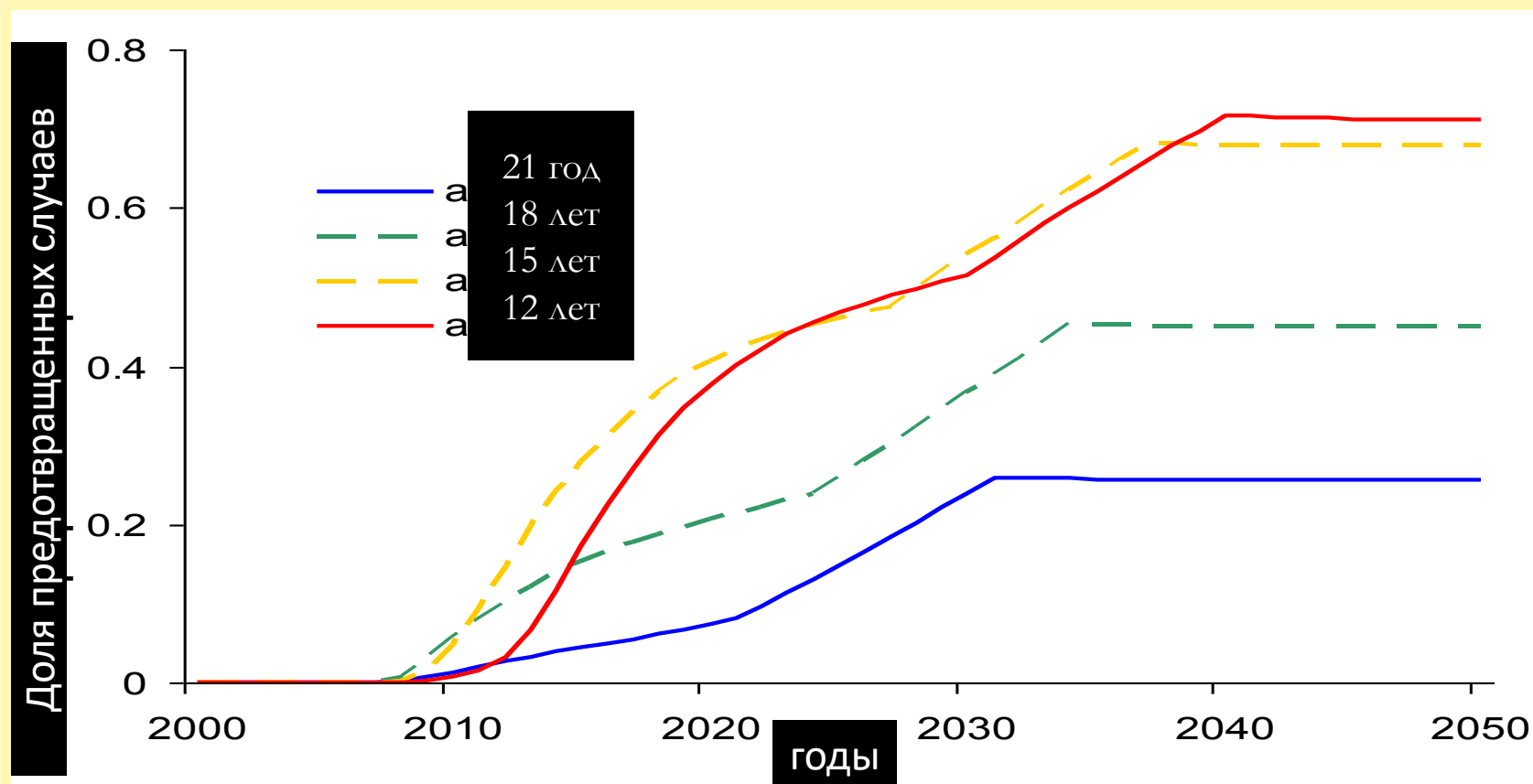
Всемирная организация
здравоохранения

**Позиция ВОЗ в отношении возраста начала вакцинации
для профилактики ВПЧ-инфекции¹**

**«Вакцины желательно вводить до начала
сексуальной активности, т.е. до того, когда
реципиенты могут подвергнуться
воздействию ВПЧ»**

В каком возрасте целесообразно начинать вакцинацию против РШМ?

Доля поражений высокой степени (HSIL), обусловленных ВПЧ-16 которые могут быть предотвращены вакцинацией, в зависимости от возраста начала прививок (при условии - 70% го охвата вакцинацией)



Факторы риска инфицирования ВПЧ и направленная вакцинация: эффективный подход?

Биологические	Поведенческие
Факторы макроорганизма	Факторы, связанные с половым поведением
Иммunosupрессия	Общее количество половых партнеров за жизнь
ВИЧ-инфекция	Последний половой партнер
Сопутствующая ИППП	Старший по возрасту половой партнер
Дефицит микронутриентов	Использование оральных контрацептивов
Генетический полиморфизм	Использование презервативов
Возраст контакта с инфекционным агентом	Наличие родов в анамнезе
Возраст первого появления менструаций	Количество половых партнеров, состоящих в браке
Факторы со стороны вируса	Факторы, связанные с употреблением наркотических и др. сильнодействующих веществ
Тип ВПЧ	Чрезмерное употребление алкоголя
Инфекция, вызванная несколькими штаммами ВПЧ	Половые контакты под воздействием алкоголя
Вирусная нагрузка	Текущее или предшествующее курение сигарет
	Текущее или предшествующее использование запрещенных лекарственных препаратов, наркотиков



Схемы вакцинации

- ▶ Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации против ВПЧ (0-6 мес.) допускается у лиц в возрасте 9-13 лет.
- ▶ Вторую дозу вакцины против ВПЧ следует давать через 6 месяцев после первой дозы.
- ▶ В случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу.
- ▶ Три дозы вакцины против ВПЧ рекомендуются девочкам/женщинам в возрасте 9-45 лет и мальчикам/мужчинам в возрасте 9-26 лет.
- ▶ Рекомендуемая схема приема трех доз - 0, 2 и 6 месяцев.

Когда можно оценить результаты вакцинации в «реальной жизни»?

Краткосрочные (месяцы)

- Уровень инфицированности ВПЧ
- Заболеваемость аногенитальными кондиломами

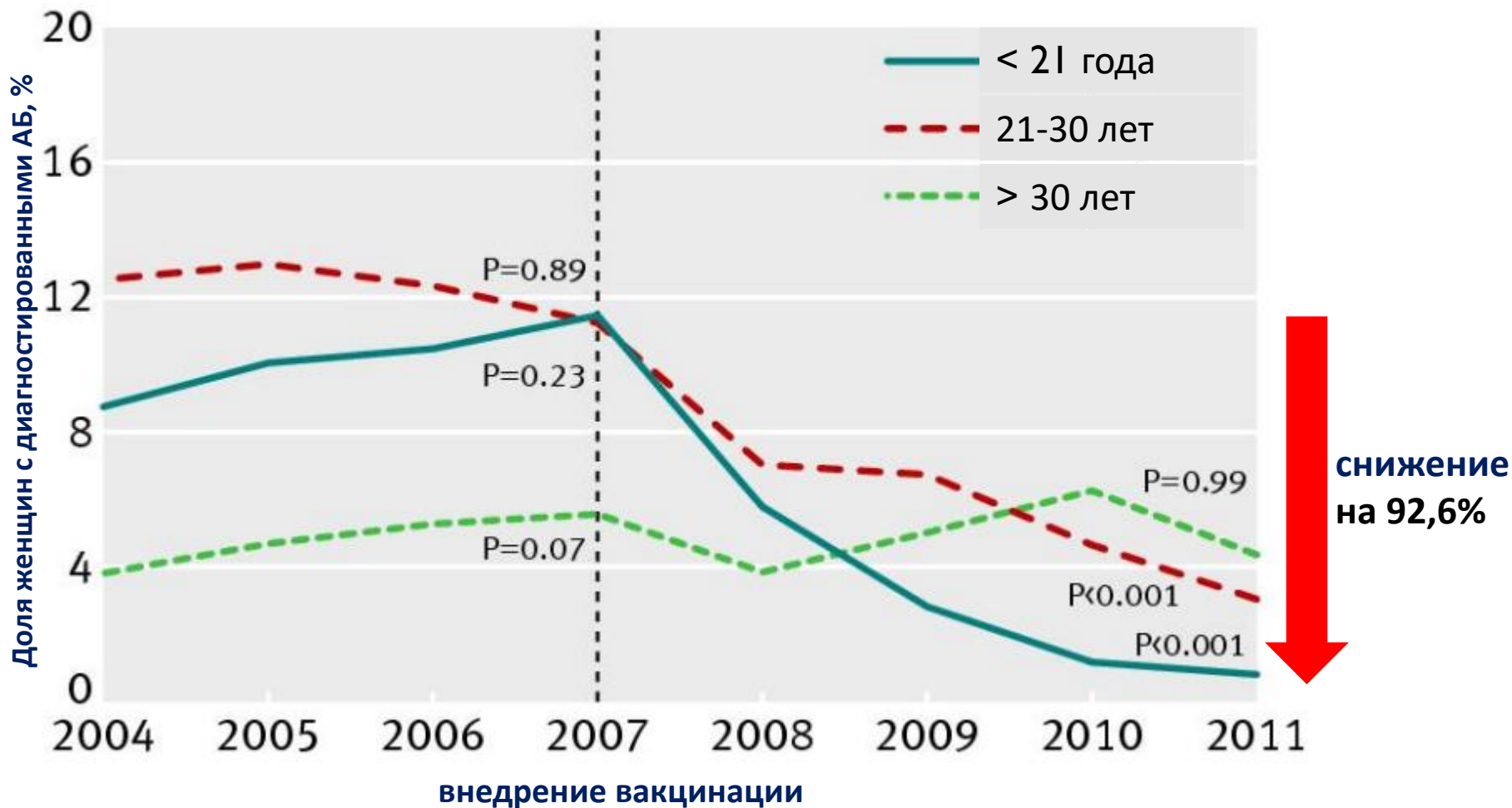
Промежуточные результаты (годы)

- Снижение частоты предраковых поражений

Долгосрочные результаты (десятилетия)







- Заболеваемость и смертность от рака шейки матки, рака анального канала, других раков аногенитальной области

Анализ заболеваемости АБ – ведущий ранний критерий оценки эффективности вакцинации



1. Стебелько О.Ю. с соавт. Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками в Санкт-Петербурге, Ленинградской области, Республике Карелия. Инфекция и иммунитет 2014;4(2):187-91.
2. Ali H, Donovan B, Wand H. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346; doi:10.1136/bmj.f2032.

Снижение заболеваемости АБ в зависимости от охвата вакцинацией против ВПЧ

	 Австралия	 Новая Зеландия	 США	 Германия	 Швеция	 Дания
Год начала программы иммунизации	2007	2008	2006	2007	2006-2007	2008-2009
Охват вакцинацией	83%	52%	32%	40%	32%	85%
Стратегия вакцинации	В школах и в клиниках*	В школах и в клиниках	В клиниках	В клиниках	В клиниках	В клиниках
Снижение частоты заболеваемости аногенитальным и бородавками	93%	63%	35%	47%	41%	90%

* - “school-based” и “clinical-based” стратегии (вакцинация в образовательных учреждениях и медицинских организациях)

Безопасность вакцины Гардасил®

ORIGINAL STUDIES

Clinical Trial and Post-Licensure Safety Profile of a Prophylactic Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine

Stan L. Block, MD, Darron R. Brown, MD,† Archana Chatterjee, MD, PhD,‡ Michael A. Gold, MD,§ Heather L. Sings, PhD,¶ Anne Meibohm, PhD,¶ Adrian Dana, MD,¶ Richard M. Haupt, MD, MPH,¶ Eliav Barr, MD,¶ Gretchen M. Tamms, BS,¶ Haiping Zhou, MA,¶ and Keith S. Reisinger, MD, MPH||*

Background: We describe the safety of the human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine using updated clinical trial data (median follow-up time of 3.6 years) and summarize up to 3 years of post-licensure surveillance.

Methods: In 5 clinical trials, 21,480 girls/women aged 9 to 26 years and boys aged 9 to 16 years received ≥ 1 dose of HPV-6/11/16/18 vaccine or placebo. All serious and nonserious adverse experiences (AEs) and new medical conditions were recorded for the entire study period(s). As of June 2009, >25 million doses of HPV-6/11/16/18 vaccine had been distributed in the United States with >50 million doses globally. Post-licensure safety as summarized by the Centers for Disease Control and Prevention using the United States

Conclusions: HPV-6/11/16/18 vaccination was associated with more injection-site pain than placebo but similar incidences of systemic and serious AEs and new medical conditions potentially consistent with autoimmune phenomena. Based on review of post-licensure safety information, the benefits of vaccination to prevent the majority of genital tract precancers and cancers continue to far outweigh its risks.

Key Words: human papillomavirus, prophylactic vaccine, cervical cancer, genital warts, safety

(Pediatr Infect Dis J 2010;29: 000–000)

После регистрации вакцина Гардасил® в течение 3 лет проходила строгое изучение в клинических исследованиях с участием 21480 девочек/женщин в возрасте от 9 до 26 лет и мальчиков в возрасте от 9 до 16 лет.

В программе базовых клинических исследований Гардасил® приняли участие более 25 000 пациентов

Фаза	Исследование*	Кол-во рандомизированных пациентов	Пол	Возраст	Период последующего наблюдения (мес.)
III	V501-013 (FUTURE I)	5 455	♀	16–24	48 ¹
III	V501-015 (FUTURE II)	12 167	♀	15–26	48 ²
III	V501-019 (FUTURE III)	3 819	♀	24–45	26 ³ 48 ⁴
III	V501-020	4 065	♂	16–26	35 ⁵

*Полностью опубликованные, рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые, многоцентровые клинические исследования по оценке профилактической эффективности квадριвалентной вакцины против ВПЧ

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356(19):1928–43.
2. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356(19):1915–27.
3. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009;373(9679):1949–57.
4. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. Br J Cancer. 2011;105(1):28–37.
5. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(5):401–11.

Позиции регуляторных и рекомендующих организаций по безопасности Гардасил® остаются неизменными

ВОЗ (24 октября 2014)

«...обладает превосходным профилем безопасности и эффективности...»



Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) (сентябрь 2013)

«...Все рандомизированные контролируемые клинические исследования квадριвалентной вакцины подтверждают превосходный профиль безопасности вакцины...»



FDA (20 августа, 2009)

«...На основании обзора FDA и CDC имеющейся информации, вакцина Гардасил® остается безопасной и эффективной, польза от вакцинации продолжает превышать возможные риски...»



1. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. No. 43, 2014, 89, 465–492. Available at: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>. Accessed on 26.12.2016.

2. Denny L. Safety of HPV vaccination: a FIGO statement. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123(3):187–8.

3. Information from FDA And CDC on the Safety of Gardasil Vaccine. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>. Accessed on 26.12.2016.

Постмаркетинговые программы по оценке безопасности более чем 183 миллионов назначенных доз вакцины Гардасил®

- Программы активного эпидемиологического надзора
- Программы пассивного эпидемиологического надзора
- Исследования в специальных популяциях

Результаты программ активного эпидемиологического надзора

Название	Пациенты, n	Введенные дозы вакцин, n	Методы	Результаты
Vaccine Safety Data Link	-	600,558	Когортный дизайн с еженедельными последовательными анализами электронных медицинских данных	Отсутствие статистически достоверного увеличения риска развития мониторируемых побочных эффектов
Register-based nationwide cohort study in Denmark and Sweden	997,585 (296,826 получили как минимум 1 дозу 4ВПЧ)	696,420	Регистровое когортное исследование с использованием данных на индивидуальном уровне	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и аутоиммунными или неврологическими состояниями, или венозной тромбозомболией
//-//	1,613,798 (500,345 получили как минимум 1 дозу 4ВПЧ)	-	//-//	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и венозной тромбозомболией
Register-based cohort study in Denmark and Sweden	3,983,824 (789,082 получили как минимум 1 дозу 4ВПЧ)	1,927,581	//-//	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и РС или других демиелинизирующих заболеваний ЦНС
Study of CNS demyelinating diseases in large managed care organization	92 случая; 459 контрольных случая	36 случаев; 175 контрольных случаев	Когортное исследование типа «случай-контроль»	//-//

Результаты программ активного эпидемиологического надзора

Название	Пациенты, n	Введенные дозы вакцин, n	Методы	Результаты
Protocol V501-03 I	189,629	346,972	Дизайн интервала риск-контроль для одного случая (self-controlled risk interval design), дополненный обзором медицинской документации	Введение вакцины 4ВПЧ было связано с развитием обморочного состояния в день вакцинации и, возможно, инфекциями кожи через 2 недели после вакцинации; никаких других сообщений по безопасности зарегистрировано не было
Protocol V501-03 I	189,629	346,972	Ретроспективное когортное исследование с использованием электронных медицинских данных, дополненное обзором медицинской документации	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и аутоиммунными или неврологическими состояниями, или венозной тромбоземболией
Pharmacoepidemiologic General Research eXtension (PGRx) Information System	1974	-	Систематическое исследование типа «случай-контроль» с использованием текущей научной платформы	Отсутствие данных, подтверждающих взаимосвязь между введением вакцины 4ВПЧ и исследуемыми аутоиммунными заболеваниями
Protocol V501-015	4800	-	Длительное расширение программы 3 фазы клинических исследований	Отсутствие данных о проблемах с безопасностью в течение 8 лет последующего наблюдения
Protocol V501-018	1661	-	//-//	//-//
Protocol V501-019	684	-	//-//	//-// 6 лет последующего наблюдения
Protocol V501-019	1085	-	//-//	//-//

Результаты программ активного эпидемиологического надзора

Название	Пациенты, n	Введенные дозы вакцин, n	Методы	Результаты
Vaccine adverse event reporting system	-	56000000 доз (США)	Добровольная, пассивная система надзора под управлением FDA и CDC	Большинство НЯ были не более выражены в сравнении с зарегистрированными в КИ. Диспропорциональное репортирование обморочных состояний и венозных тромбозмболических событий
<i>//-//</i>	147 сообщений после введения вакцин беременным	-	<i>//-//</i>	За ~6 лет наблюдения не было зарегистрировано данных о проблемах с безопасностью как среди беременных женщин, которым была введена вакцина 4ВПЧ во время беременности, так и среди потомства
Australian national surveillance program	-	~7000000 доз (Австралия)	Добровольная, пассивная система надзора под управлением TGA	Отсутствие новых данных о проблемах с безопасностью

Результаты исследований в специальных популяциях

Название	Пациенты, n	Введенные дозы вакцин, n	Методы	Результаты
The HPV4 vaccine pregnancy registry	863	-	Добровольное репортирование от организаций здравоохранения или потребителей о женщинах, которым во время беременности была введена 4ВПЧ	Уровни самопроизвольных аборт и значимых пороков развития не превышали таковые в популяции, не подвергшейся воздействию (4ВПЧ вакцинации)
Study in HIV-infected young women	319	-	Международное (II фаза), открытое, несравнительное исследование со стратификацией по количеству CD4+	Вакцина 4ВПЧ была безопасной и иммуногенной у ВИЧ-инфицированных женщин
Study in HIV-infected children	126	-	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование	Вакцина 4ВПЧ была безопасной и иммуногенной у ВИЧ-инфицированных детей
Study in women with SLE	100	-	Проспективное, открытое исследование	Вакцина 4ВПЧ обладала хорошим профилем безопасности у пациентов со стабильной СКВ
Study in women with SLE	27	27, 25 и 20 пациентов получили одну, две и три дозы вакцины, соответственно	Проспективное, открытое исследование	Вакцина 4ВПЧ в целом обладала хорошим профилем безопасности и иммуногенности у подростков и молодых женщин с СКВ

Могут ли вакцины против ВПЧ вызвать преждевременную менопаузу у молодых женщин и вести к бесплодию?

- ▶ С 2006 года не получено данных о том, что вакцина может вести к бесплодию
- ▶ Система сообщений о неблагоприятных случаях на вакцинацию (VAERS)
- ▶ Безопасность Вакцины Datalink (VSD)
- ▶ Сеть клинической оценки Клиническая Безопасности Иммунизации (CISA)
- ▶ В 5 клинических исследованиях безопасности и эффективности четырехвалентной вакцины III фазы все наступившие беременности регистрировали, и женщины находились под наблюдением для оценки исходов беременности.
- ▶ В исследованиях участвовали женщины, у которых беременность наступила до (n = 2011), во время или после вакцинации.
- ▶ Эти исследования не выявили значительных различий между группами в частоте беременностей, закончившихся рождением живого ребенка, гибелью плода, самопроизвольным абортom или рождением ребенка с врожденными пороками.
- ▶ При введении вакцины беременным отмечена хорошая переносимость.

Descamps D., Hardt K., Spiessens B., Izurieta P., Verstraeten T., Breuer T. et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(5): 332–40.

▶ Garland S. M., Ault K. A., Gall S. A., Paavonen J., Sings H. L., Ciperro K. L. et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(6): 1179–88.

Безопасность и исходы беременности, РАТРИСИД (TVCS)

Результаты по безопасности	Вакцинация, n (%) N = 9,319 субъекты, сообщившие не менее 1 раза о симптоме	Контроль, n (%) N = 9,325 субъекты, сообщившие не менее 1 раза о симптоме
Серьезное нежелательное явление	835 (9,0)	829 (8,9)
Серьезное нежелательное явление, связанное с вакциной	10 (0,1)	5 (0,1)
Важное медицинское явление*	3298 (35,4)	3378 (36,2)
Впервые выявленное хроническое заболевание	285 (3,1)	307 (3,3)
Впервые выявленное аутоиммунное заболевание	99 (1,1)	95 (1,0)
Смерть†	10 (0,1)	13 (0,1)
Исходы беременности	N = 2257	N = 2257
Нормальный новорожденный	1642 (72,8)	1671 (74,0)
Новорожденный с отклонениями	26 (1,2)	22 (1,0)
Спонтанный аборт	205 (9,1)	195 (8,6)

* Важные медицинские явления определялись как неблагоприятные события, потребовавшие либо посещений отделения скорой помощи, либо посещения врача, которое не было плановым или связанным с общими заболеваниями, или серьезные неблагоприятные события, не связанные с общими заболеваниями.

† Ни одна из смертей не была расценена как возможно связанная с вакцинацией.

Гендерно нейтральная вакцинация – необходимо ли вакцинировать мальчиков?

- Во многих развивающихся странах бремя ВПЧ-ассоциированных раков у мужчин практически сходно с таковым у женщин
- Вакцинация мужской популяции позволит дополнительно защитить женскую популяцию, а также мужчин нетрадиционной сексуальной ориентации
- Не этично, не честно и не социально-ответственно в отношении мужчин полагаться только на популяционный иммунитет от вакцинации женской популяции
- Все мужчины, независимо от сексуальной ориентации, имеют полное право быть защищенными от ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Обоснование целесообразности вакцинации представителей обоего пола

- ▶ Вакцинация представителей обоего пола может обеспечивать более быстрое и выраженное снижение ВПЧ-обусловленной заболеваемости у женщин.
- ▶ Вакцинация мужчин обеспечивает больший эффект в отношении профилактики рака шейки матки у женщин (в то время как вакцинация только женщин – $\leq 50\%$ случаев).

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины, при возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины введение последующей дозы вакцины противопоказано; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: подкожное и внутривенное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется. Как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и противошоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами исследований влияния на способность управлять автомобилем, а также работу с механизмами не проводилось.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, пирексия, покраснение, боль и припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тонически-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия: вакцину можно вводить одновременно (в другой рекомендованный участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, с вакциной менингококковой, конъюгированной с дифтерийным анатоксином, и с инактивированной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточный компонент), вакциной против полиомиелита (инактивированной). Данные об одновременном применении системных иммуносупрессантов и вакцины отсутствуют. У лиц, принимающих иммуносупрессанты (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), защитный эффект может быть снижен.

Клинически значимая информация по применению у особых групп населения: данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения. Клинические испытания, в ходе которых проверяли эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины у кормящих матерей и младенцев, показали, что вакцину можно вводить кормящим женщинам. У детей в возрасте до 9 лет безопасность и эффективность вакцины не оценивались. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины у взрослых лиц старше 45 лет.

Показания к применению: вакцина показана к применению девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения: рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии влагалища (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Вакцина показана к применению мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет для предупреждения: рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний, и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Дозировка разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0-2-6 мес.): первая доза – в назначенный день, вторая доза – через 2 мес. после первой, третья доза – через 6 мес. после первой. Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой прививки, а третья – через 3 мес. после второй прививки. Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации (0-6 мес.) препаратом допускается у лиц в возрасте 9-13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Корп., США VACC-1278327-0002; 12.2018

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания ООО ФОРТ не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «ФОРТ»

119435, г. Москва, Большой Саввинский переулок, д.10А

Тел. +7 (499) 922 19 69

www.fort-bt.ru

Благодарю за внимание!

