



**ЕВРОПА**

**Подготовка  
к внедрению вакцины против ВПЧ  
в Европейском регионе ВОЗ**

**Стратегический документ**

**Программа по управляемым инфекциям  
и иммунизации**

## РЕЗЮМЕ

ВПЧ является распространенной инфекцией: более трех четвертей сексуально активных женщин, по расчетам, поражается этим вирусом хотя бы один раз в своей жизни. Продолжительное инфицирование онкогенными типами ВПЧ может стать причиной развития рака шейки матки у женщин и аногенитального рака у представителей обоих полов. Вакцина против ВПЧ разработана и лицензирована во многих странах Европейского региона ВОЗ. Политикам и руководителям программ следует сформировать свою позицию в отношении целевых групп для вакцинации, а также относительно интеграции вакцинации против ВПЧ в существующие или новые программы по скринингу с целью обеспечения максимального результата от использования вакцины. Данный документ формулирует стратегические принципы для принятия решения и может использоваться для облегчения процесса.

*Посвящается памяти д-ра Patricia Claeys, приглашенного профессора  
Гентского университета, Бельгия  
1958 – 2008  
основного автора данного доклада.*

### Keywords

PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS – prevention and control  
PAPILLOMAVIRUS VACCINES – therapeutic use  
UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – prevention and control  
HEALTH POLICY  
DECISION MAKING  
STRATEGIC PLANNING  
EUROPE

Издания Европейского Регионального бюро ВОЗ можно получить по адресу:

Отдел публикаций  
Европейское региональное бюро ВОЗ  
Scherfigsvej 8  
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Альтернативным способом получения является заполнение формы on-line на документ или медицинскую информацию, или разрешение на перевод и ссылки на докумен на сайте ЕВРО ВОЗ - <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

### © Всемирная организация здравоохранения, 2008 год

Все права защищены. За разрешением на воспроизводство или перевод изданий ЕВРО ВОЗ в полном или сокращенном варианте следует обращаться в Европейского Региональное бюро ВОЗ.

Ни использованные обозначения, ни представленные материалы в данной публикации ни в коем случае не отражают мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или взгляды на делимитацию их границ или рубежей. Обозначения «страна или регион», появляющиеся в заголовках таблиц, означают страну, территорию, город или регион. Пунктирные линии на картах представляют приблизительные линии границ, относительно которых пока не достигнута полная договоренность.

Упоминание конкретных компаний или продукции определенных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими компаниями аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением ошибок и пропусков, наименования патентованных продуктов выделяются начальными заглавными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует полноту и точность информации, содержащейся в данной публикации, и не несет ответственности за возможный ущерб, причиненный вследствие ее использования. Точка зрения, изложенная авторами или редакторами, не обязательно представляет решения и политические заявления Всемирной организации здравоохранения.

# Содержание

Предисловие.....	1
Цель.....	1
Исходные данные.....	1
Целевая аудитория.....	1
Краткое изложение.....	2
Папилломавирусная инфекция человека и родственные болезни.....	2
Профилактика рака шейки матки.....	2
Существующая ситуация в Европейском регионе.....	3
Техническая информация о вакцинах против ВПЧ.....	3
Принятие решения о внедрении вакцины против ВПЧ на уровне страны.....	4
Мониторинг и оценка результатов использования вакцин.....	6
Вступление.....	7
Папилломавирусная инфекция и связанные с ней заболевания.....	7
Вторичная профилактика рака шейки матки.....	8
Первичная профилактика рака шейки матки.....	9
Эффект внедрения вакцин против ВПЧ на программы по скринингу.....	10
Современная ситуация в Европейском регионе.....	10
Бремя болезни, вызванной ВПЧ.....	10
Существующие политики и программы цитологического скрининга.....	11
Современный статус по внедрению вакцин против ВПЧ.....	14
Вакцины против ВПЧ: техническая информация.....	15
Обзор.....	15
Иммуногенность.....	16
Эффективность.....	17
Безопасность.....	19
Экономическая эффективность.....	20
Целевая группа.....	21
Оперативные данные.....	22
Другие вопросы.....	23
Принятие решения о внедрении вакцины против ВПЧ на уровне страны.....	23
Вступление.....	23
Процесс принятия решения.....	24
Вопросы политики.....	25
Программные вопросы.....	32
Мониторинг и оценка результатов вакцинации.....	34
Потребление вакцины.....	35
Эпиднадзор за болезнью.....	35
Приложение 1. Рекомендации и статус финансирования в отношении вакцин против ВПЧ на 1 ноября 2007 года.....	38
Литература.....	43



## Глоссарий

ВГВ	вирус гепатита В
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	вирус папилломы человека
ГАВИ	Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС	Европейский Союз
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИЦН	интраэпителиальная цервикальная неоплазия
ЮНФПА	Фонд ООН по народонаселению
AIS	аденокарцинома in situ
ASR	стандартизованный возрастной показатель
ЕМЕА	Европейское агентство по лекарственным средствам
VIA	визуальный осмотр с использованием уксусной кислоты



## Предисловие

### Цель

Цель настоящего стратегического документа – сформулировать региональные стратегии по внедрению вакцин против ВПЧ и обеспечить страны-члены Европейского региона ВОЗ основной информацией и руководством для принятия решения, основанного на данных доказательной медицины.

Данный документ был разработан Программой по управляемым инфекциям и иммунизации Европейского регионального бюро ВОЗ. Перед программой стоят следующие задачи:

- разработка стратегий и политик по максимальному использованию и предоставлению вакцин, имеющих решающее значение для общественного здравоохранения;
- поддержка стран в (i) приобретении необходимого опыта, знаний и создании инфраструктуры для реализации этих стратегий и политик путем эффективного планирования и руководства, а также (ii) укреплении систем охраны здоровья и иммунизации и их финансовой устойчивости;
- достижение региональных и глобальных целей по борьбе с болезнями, их элиминации и ликвидации.

### Исходные данные

Данный стратегический документ подготовлен на основе политики и руководств, а также технической информации, представленных ВОЗ, по внедрению вакцин против ВПЧ<sup>1</sup>. Он адаптирует существующие в Региональном бюро данные, принимая во внимание различия входящих в Регион стран в экономическом отношении, в отношении существующих программ и структур по скринингу, а также процесса лицензирования вакцин. Во многих странах Региона вакцины против ВПЧ находятся в процессе лицензирования, и политики и руководители программ должны принять решение о том, кто должен быть вакцинирован, и если да, то как вакцина против ВПЧ должна быть интегрирована в существующие или новые программы по скринингу для гарантии ее максимального воздействия. Данный документ устанавливает стратегические принципы для принятия решений и может быть использован для облегчения этого процесса.

### Целевая аудитория

Настоящий документ предназначен для:

---

<sup>1</sup> Это включает: *Подготовка к внедрению вакцин против ВПЧ; политика и программное руководство для стран (1); Вирус папилломы человека и ВПЧ вакцины: техническая информация для политиков и медицинских работников (2); а также Руководство по внедрению вакцин (3).*

- руководителей национальных программ иммунизации, а также лиц, принимающих решения в министерствах здравоохранения и других соответствующих министерствах и государственных органах;
- экспертов, вовлеченных в процесс принятия решения по внедрению вакцин против ВПЧ в стране, а именно: онкологов, гинекологов, педиатров, эпидемиологов, инфекционистов, специалистов по охране здоровья подростков, медработников первичного звена и медицинских экономистов;
- технических сотрудников международных и двусторонних партнерских и донорских организаций и представителей заинтересованных сторон, таких как ВОЗ, Детский фонд ООН, Фонд ООН по народонаселению (ЮНФПА) и Всемирный банк;
- других заинтересованных институтов, организаций и лиц.

Он также будет представлять интерес для системы общественного здравоохранения и частного сектора, структур медицинского страхования населения, где рассматривается включение вакцины против ВПЧ в официальные формуляры или, в противном случае, оплата ее стоимости.

## **Краткое изложение**

### **Папилломавирусная инфекция человека и родственные болезни**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем распространенной инфекции и поражает более трех четвертей сексуально активных женщин, как минимум, один раз в жизни. Риск заражения ВПЧ повышается вскоре после начала половой жизни. В большинстве случаев инфекция проходит без лечения и последствий, но персистирующая инфекция, вызванная онкогенными типами ВПЧ, может стать причиной развития рака шейки матки у женщин. ВПЧ также может быть причиной аногенитального рака (т.е. поражать влагалище, наружные половые органы женщин или половой член), рака головы и шеи, генитальных кондилом у женщин и мужчин.

### **Профилактика рака шейки матки**

Хорошо организованная программа по скринингу рака шейки матки должна обеспечивать высокий охват населения, эффективное последующее наблюдение и лечение женщин с патологической цитологией; в результате заболеваемость раком шейки матки, как доказано, снижается более чем на 80%. Недавно появились новые методы борьбы с раком шейки матки путем применения профилактических вакцин против онкогенных типов ВПЧ 16 и 18. Установлено, что ВПЧ 16 и/или 18 вызывает в мире 70% рака шейки матки и приблизительно 30% рака наружных половых органов и влагалища.

С вакцинами или без вакцин скрининг рака шейки матки, осуществляемый различными методами, остается необходимой процедурой в ближайшем будущем, и рекомендации по скринингу в настоящее время в изменениях не нуждаются.



## Существующая ситуация в Европейском регионе

Рак шейки матки продолжает оставаться проблемой общественного здравоохранения в Европейском регионе. Ежегодно, по расчетам, наблюдается 60000 новых случаев заболевания. Хотя заболеваемость раком шейки матки и смертность, вызываемая этим заболеванием, снизились во многих странах региона, значительные различия в этих показателях наблюдаются в Регионе, показатели смертности в странах восточной Европы в два раза выше, чем в странах западной Европы. Самый низкий показатель заболеваемости отмечен в таких странах, как Финляндия, где организованы программы цитологического скрининга и лечения, охватывающие большую часть населения. В целевую группу входят женщины в возрасте от 25 до 65 лет, интервал между скрининговыми обследованиями составляет 5 лет. Но во многих европейских странах нет организованных программ, либо существующие программы обеспечивают лишь низкий охват, либо скрининг проводится не регулярно, только тогда, когда женщины обращаются в медицинские учреждения по другим причинам.

В 2006 году первая профилактическая вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 была одобрена Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА) (Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD). К октябрю 2007 года эта вакцина была лицензирована в 38 странах региона. Вторая, двухвалентная вакцина (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) получила «маркетинговое» одобрение от ЕМЕА в сентябре 2007 года и уже в октябре 2007 года была лицензирована в 30 странах региона. Эта вакцина защищает от ВПЧ 16 и 18.

## Техническая информация о вакцинах против ВПЧ

Обе вакцины изготовлены из вирусоподобных частиц (VLP) и производятся генноинженерным методом и являются неинфекционными. При введении трех доз вакцины вырабатывается высокий иммунный ответ, который сохраняется в течение, как минимум, пяти лет после вакцинации (данных по более длительному последующему наблюдению пока нет). Есть некоторые доказательства наличия перекрестной защиты от онкогенных типов ВПЧ 31 и 45, которые близки к типам 16 и 18.

Есть данные по действенности обеих вакцин, они получены в результате проведения испытаний в фазах 2 и 3. Эти исследования проводились среди женщин в возрасте от 15 до 26 лет. Две вакцины обеспечили, как минимум, 90% эффективности в профилактике персистирующей инфекции ВПЧ 16 и 18, а также интраэпителиальной цервикальной неоплазии в стадии 2 и 3 у женщин, ранее не подвергавшихся воздействию типов вируса, содержащихся в вакцине. Данные по последующему наблюдению охватывают пятилетний период. Gardasil® также продемонстрировала защиту от генитальных поражений, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18, включая генитальные кондиломы, а также неоплазию наружных половых органов и влагалища. Обе вакцины в целом безопасны и хорошо переносятся. Параллельные исследования продемонстрировали, что иммуногенность вакцин среди девочек в возрасте 9 – 10 лет сопоставима или даже выше, чем среди девочек более старшего возраста и женщин, принявших участие в исследовании.

Поскольку вакцины против ВПЧ являются профилактическими, лучший эффект от их применения будет наблюдаться при вакцинации девочек до того, как они могут подвергнуться воздействию ВПЧ, то есть до начала ими половой жизни. Поэтому в первичную целевую группу должны войти девочки старшего возраста и подростки

младшего возраста. Программы наверстывающей иммунизации для подростков старшего возраста и женщин молодого возраста (например, в возрасте до 26 лет) менее экономически эффективны, поскольку в большинстве стран значительная часть женщин этого возраста уже подверглась воздействию ВПЧ, но они могут сократить время, когда снижение случаев предраковых поражений и рака будет заметно среди населения. Модели предполагают, что вакцинация мальчиков, похоже, является экономически не эффективной в отношении профилактики рака шейки матки среди женщин в случае, если достигается высокий охват прививками среди девочек, но она может быть полезной для того, чтобы избежать неправильных представлений и слухов о вакцине в случае, если она будет вводиться только девочкам.

## **Принятие решения о внедрении вакцины против ВПЧ на уровне страны**

В ближайшем будущем во всех странах с высоким и средним уровнем доходов вакцина против ВПЧ будет лицензирована и появится на рынке. Основными вопросами, остающимися на повестке дня сегодня, являются: как вакцины против ВПЧ повлияют на существующие программы по скринингу, их экономическая эффективность в свете существующих или модифицированных стратегий по скринингу, методы охвата целевого населения подросткового возраста, как обеспечить их финансирование и приоритетность в отношении недавно внедренных вакцин, предназначенных для младенцев и детей, таких, например, как ротавирусная вакцина.

Общее влияние вакцины против ВПЧ будет зависеть от того, насколько ею будет привита та часть населения, которая в ней наиболее нуждается. Именно в странах с незначительными финансовыми ресурсами, где программы по скринингу рака шейки матки недостаточно развиты или отсутствуют вообще, а заболеваемость и смертность от рака шейки матки являются самыми высокими, женщины больше всего нуждаются в первичной профилактике с использованием вакцин против ВПЧ. Высокая стоимость вакцины против ВПЧ является серьезным барьером, препятствующим ее повсеместному распространению. Кроме того, в процессе принятия решения следует учитывать, что включение в программу иммунизации вакцины против ВПЧ повлечет за собой дополнительные расходы, хотя это не должно стать единственным определяющим критерием для решения. Следует учитывать стоимость и пользу от внедрения вакцины по сравнению с другими (не используемыми вакцинами) вмешательствами. Одним из основных факторов, которые следует учитывать, достаточно важным является профилактика рака шейки матки среди других медицинских приоритетов, - как борьба с раком шейки матки должна проводиться и какое ожидаемое влияние от внедрения вакцины против ВПЧ будет на бремя рака шейки матки.

Вакцина против ВПЧ вызывает различные вопросы профилактики рака, сексуального, репродуктивного, детского и подросткового здоровья и иммунизации, заставляя таким образом лиц, принимающих решения, взвешивать пользу и стоимость существующих вмешательств, направленных на предотвращение заболеваний, связанных с ВПЧ. Поэтому в процесс принятия решения следует вовлечь широкий спектр экспертов, а именно: гинекологов, онкологов, педиатров, эпидемиологов, инфекционистов, вирусологов, специалистов первичного звена, экспертов в области иммунизации, специалистов в области инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), специалистов, участвующих в

программах по скринингу, а также занимающихся вопросами здоровья подростков и школьников, а также экономистов здравоохранения.

Основным вопросом является взаимодействие между стратегией первичной профилактики путем вакцинации и вторичной профилактики путем скрининга. Изучение экономической эффективности с использованием национальных данных поможет определить наилучшую стратегию. В странах с широко распространенными эффективными программами по цитологическому скринингу (Дания, Финляндия, Исландия, Нидерланды и Великобритания) польза от внедрения вакцинации в программу по скринингу будет невелика в плане снижения смертности, связанной с раком шейки матки. В этих странах ожидаемая польза от внедрения вакцины будет связана со снижением частоты цитологических нарушений, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Это приведет к сокращению последующих обследований, снижению обеспокоенности среди пациентов и сокращению лечебных процедур, что, в свою очередь, снизит расходы, связанные с последующим наблюдением, диагностикой и лечением цитологических нарушений. Более того, внедрение вакцин сократит заболеваемость другими связанными с ВПЧ болезнями, такими как генитальные кондиломы (только для четырехвалентной вакцины).

В странах с неорганизованными, но функционирующими программами по скринингу (Бельгия, Франция и Люксембург) внедрение вакцин против ВПЧ может дать возможность реструктурировать целевые группы для скрининга и интервалы между обследованиями, что, в свою очередь, повлияет на клиническую и экономическую эффективность. Организация программы по скринингу с четким определением целевой группы населения, внедрением в практику системы вызова/повторного вызова, необходимого для достижения высокого охвата, контролем качества и организацией систем мониторинга и оценки имеет ключевое значение. На уровне населения польза и экономическая эффективность от внедрения вакцин будут относительно выше, чем в странах с организованным скринингом и высоким уровнем охвата, потому что существующие программы по скринингу менее эффективны. Более того, диспропорция в смертности от рака шейки матки может быть постепенно сглажена, если в этих странах будет достигнут высокий уровень охвата прививками.

В странах с ограниченным цитологическим скринингом или без него вообще (Армения, Грузия и Казахстан) ожидается, что широкое внедрение вакцины против ВПЧ значительно снизит заболеваемость раком шейки матки и смертность от него, по сравнению с нынешней ситуацией в отсутствие скрининга и вакцинации. Однако польза от вакцинации не будет очевидна в течение десятилетий после начала вакцинации из-за обычно длительного латентного периода между первичным инфицированием ВПЧ и пиком заболеваемости раком шейки матки. В этих странах дополнительная вакцинация против ВПЧ с простым не-цитологическим скринингом, таким как визуальный осмотр с использованием уксусной кислоты (VIA) или определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ, позволит сократить заболеваемость раком шейки матки как среди вакцинированного, так и среди не вакцинированного населения.

Источники финансирования для приобретения вакцины против ВПЧ зависят от механизмов, используемых для внедрения вакцин в каждой стране. Почти во всех странах финансирование вакцинации осуществляется как из общественного, так и из частного сектора, но его уровень и механизмы в разных странах отличаются друг от друга. Страны Региона с низким уровнем доходов могут использовать механизм гибкого

ценообразования для вакцин, и в настоящее время ведутся переговоры о получении доступа к международным финансовым механизмам, таким как Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации.

Возраст является важным фактором в определении целевой группы женского населения для вакцинации против ВПЧ. Решение необходимо принимать на основании национальных данных о возрасте начала половой жизни, а также возможности вакцинации детей различного возраста в школах или через службы общественного здравоохранения, либо путем организации кампаний по вакцинации. Вакцинация может быть расширена благодаря высокому уровню посещения школ девочками предпубертативного и раннего подросткового возраста, существующим школьным программам вакцинации и кампаний по охране здоровья школьников. Некоторые страны могут воспользоваться нагнетывающей вакцинацией девочек-подростков старшего возраста и молодых женщин. Важно проводить обучение как медицинских работников, так и населения, чтобы обеспечить правильное понимание действия вакцин против ВПЧ. Важно разъяснить, что вакцины против ВПЧ не защищают от всех онкогенных типов ВПЧ и не обладают терапевтической эффективностью против заболеваний, вызванных ВПЧ до вакцинации. Поэтому для обеспечения оптимальной профилактики рака продолжение скрининга будет необходимо.

## **Мониторинг и оценка результатов использования вакцин**

Результаты иммунизации вакцинами против ВПЧ должны подвергаться мониторингу и оценке с помощью различных методов, таких как эпиднадзор за специфическими типами ВПЧ, а в более долгосрочной перспективе - путем эпидемиологического надзора за предраковыми нарушениями или анализа данных регистрации заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Для оценки охвата прививками целевого населения существующие рутинные методы мониторинга охвата необходимо будет расширить, включив вакцину против ВПЧ. Методы оценки влияния вакцин на клинически соответствующие заболевания могут включать в себя эпидемиологический надзор за инфекцией, вызванной теми типами ВПЧ вирусов, которые соответствуют вакцинным, за предраковыми нарушениями или раком с привлечением уже имеющихся или вновь созданных лабораторий, или цитологических или онкологических регистров.

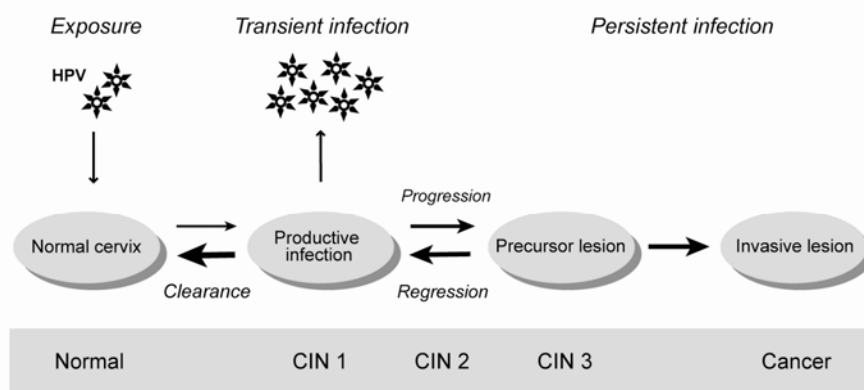
Для оценки безопасности вакцин могут использоваться несколько индикаторов. В некоторых странах производители вакцин будут осуществлять постмаркетинговый эпидемиологический надзор. В существующую рутинную систему отчетности и расследований и ответных мер на случаи поствакцинальных побочных проявлений следует внести ППП после вакцинации против ВПЧ. До того, как будут развернуты обширные программы иммунизации против ВПЧ, было бы полезно (при наличии возможностей) собрать исходную информацию о состоянии здоровья подростков и молодых женщин, включая данные об острых, хронических и аутоиммунных заболеваниях, которые впервые могут проявиться в подростковом возрасте, анализ которых помог бы оценить, насколько вакцины против ВПЧ имеют отношение к этим состояниям.

## Вступление

### Папилломавирусная инфекция и связанные с ней заболевания

Вирус папилломы человека является возбудителем очень распространенной инфекцией и, по расчетам, более трех четвертей сексуально активных женщин инфицируется им хотя бы раз в своей жизни. Большинство женщин подвергаются инфицированию вскоре после начала половой жизни. Большинство из этих инфекций проходят без лечения и не приносят вреда, но персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может стать причиной развития аногенитального рака у женщин и мужчин, но чаще всего рака шейки матки. Развитие инвазивного рака, вызванного ВПЧ, процесс обычно медленный, который занимает от 10 до 15 лет. Пре-инвазивные цервикальные поражения подразделяются на стадии от первой до третьей на основании гистопатологических критериев. Интраэпителиальная цервикальная неоплазия (ИЦН) 1 указывает на наличие активной или репродуктивной папилломавирусной инфекции; ИЦН 2 спонтанно регрессирует в приблизительно 40% случаев; ИЦН 3 имеет наименьшую вероятность для регресса и является потенциально самым сильным индикатором развития инвазивного заболевания (Рис. 1) (4).

Рис. 1. Основные стадии цервикального канцерогенеза



Адаптировано из: *Cervix cancer screening* (5).

ВПЧ также вызывает другие виды аногенитального рака (с поражением влагалища, наружных половых органов, ануса и полового члена), рак головы и шеи, а также генитальные кондиломы у мужчин и женщин. Среди всех случаев рака, наблюдавшихся у представителей обоих полов, около 4% случаев вызваны ВПЧ 16 и 18 (Таблица 1) (6–8).

Таблица 1. Виды рака, свойственные ВПЧ инфекции, 2002 год (оба пола)

Локализация	Связь с ВПЧ (%)	Из них ВПЧ 16 и/или 18 (%)	Процент всех случаев рака
Шейка матки	100	70	3.18
Половой член	40	63	0.06
Наружные половые органы, влагалище	40	80	0.12

Анус	90	92	0.23
Рот	3	95	0.07
Ротовая часть глотки	12	89	0.05
ВСЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ			3.71

Источник: Parkin DM, Bray F (9).

Рак шейки матки можно контролировать путем различных вмешательств наряду с непрерывным уходом, включая профилактику, раннее выявление, диагностику и лечение, включая паллиативное (10). В течение последних десятилетий основным методом борьбы с раком шейки матки является вторичная профилактика путем раннего выявления (т.е. скрининга) и лечения предраковых поражений.

## Вторичная профилактика рака шейки матки

Доказано, что хорошо организованные программы по скринингу с целью выявления рака шейки матки, обеспечивающие высокий охват и включающие в себя последующее наблюдение и лечение женщин с выявленной аномальной цитологией, снижают заболеваемость раком шейки матки более чем на 80%. В некоторых Европейских странах значительно уменьшилось бремя рака шейки матки именно благодаря этой форме вторичной профилактики. Однако во многих странах Европы, которые не смогли организовать и поддерживать широкомасштабную и организованную программу или обеспечить соответствующее последующее наблюдение, рак шейки матки до сих пор представляет собой одну из основных проблем общественного здравоохранения.

Успех скрининга зависит от его доступности и масштаба, качества тестов, адекватности последующего наблюдения, диагностики и лечения обнаруженных поражений. Доказано, что организованный скрининг, в рамках которого женщины приглашаются на обследование, более эффективен, чем случайный скрининг, охватывающий только женщин, посещающих медицинские учреждения, или которым рекомендовано пройти скрининг по показаниям. Организованные программы по скринингу обеспечивают более высокий охват целевого населения, а также использование улучшенных механизмов контроля качества, мониторинга и регистрации данных.

При наличии достаточных ресурсов ВОЗ рекомендует проведение широкомасштабных программ по скринингу с проведением цитологических исследований. Рекомендуемый целевой возраст и частота скрининга с целью выявления рака шейки матки приведены ниже (4):

- новые программы должны начинать скрининг среди женщин в возрасте 30 лет или старше, а также включать женщин более молодого возраста, только если требуется охватить группу высокого риска; существующие организованные программы не должны включать в целевую группу женщин моложе 25 лет;
- если женщина может пройти скрининговое обследование только раз в жизни, то лучшим для его прохождения является возраст от 35 до 45 лет;
- для женщин в возрасте старше 50 лет интервал для прохождения скринингового обследования должен составлять пять лет;

- при наличии ресурсов для группы в возрасте от 25 до 49 лет интервал между скрининговыми обследованиям должен быть три года;
- ежегодный скрининг не рекомендуется ни для какого возраста;
- женщинам в возрасте старше 65 лет скрининг не показан, если два предыдущих мазка были отрицательными.

Причиной непроведения скрининга среди женщин в возрасте моложе 25 лет является то, что в таком возрасте рак шейки матки развивается крайне редко, в то время как наличие временных, вызванных ВПЧ, цитологических нарушений, наоборот, велико. Скрининг женщин в возрасте моложе 25 лет может привести к излишней залеченности образований, которые могут со временем исчезнуть сами по себе. Начало скрининга в 25 лет и старше позволяет программе выявить те поражения, которые в большой степени вероятности могут преобразоваться в рак (11). Трехлетний интервал между скринингами в возрастной группе от 25 до 49 лет и пятилетний интервал в группе от 50 до 65 лет наиболее приемлемы, так как они приводят к такому же снижению заболеваемости раком шейки матки, как и ежегодный скрининг, но при меньших затратах и бремени для служб здравоохранения и пациентов (12).

Тесты на ВПЧ все больше используются как методы скрининга наряду с цитологическими исследованиями, в основном среди женщин в возрасте 30 лет и старше. Тесты на ВПЧ значительно более чувствительны, чем цитология выявленных предраковых поражений шейки матки, но менее специфичны для выявления временной инфекции, которая не приводит к цитологическим изменениям. В настоящее время проводятся расширенные испытания по оценке проведения тестов на ВПЧ, как методов первичного скрининга вместо цитологии (13).

## **Первичная профилактика рака шейки матки**

Изменение сексуального поведения, а именно использование презервативов или отсрочка начала половой жизни, создает некоторую защиту от ВПЧ. Презервативы обеспечивают только частичную защиту от передачи ВПЧ, поскольку вирус может существовать на поверхности тела, не покрытой презервативом, и может передаваться при генитальном контакте через кожу. Несмотря на это, постоянное и правильное использование презервативов приводит к более быстрому избавлению от ВПЧ как мужчин, так и женщин, повышенной регрессии цервикальных поражений и снижению риска образования генитальных кондилом, предраковых поражений шейки матки и рака (14–18).

Недавно появились новые подходы борьбы с раком шейки матки путем первичной профилактики. В 2006 году первая профилактическая вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 была разрешена к использованию Управлением США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств и ЕМЕА (Gardasil® Sanofi Pasteur MSD). В октябре 2007 года эта вакцина была лицензирована более чем в 80 странах мира. Вторая двухвалентная вакцина (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) была одобрена ЕМЕА в сентябре 2007 года, и в октябре 2007 года она была лицензирована в 35 странах мира. Эта вакцина защищает от ВПЧ 16 и 18. В глобальном контексте ВПЧ 6 и 11 является причиной 90% случаев генитальных кондилом, в то время как ВПЧ 16 и/или 18 является причиной развития примерно 70% инвазивных форм рака шейки матки и приблизительно 30% случаев рака наружных половых органов и влагалища (Таблица 1).

## **Эффект внедрения вакцин против ВПЧ на программы по скринингу**

Скрининг с целью выявления рака шейки матки с использованием разных методов продолжает оставаться необходимым в обозримом будущем, независимо от внедрения вакцины (19). В настоящее время нет достаточных данных для изменения существующих рекомендаций относительно скрининга, поскольку пройдут десятилетия, прежде чем большая группа населения будет защищена от инфекции благодаря вакцинации.

Невакцинированное население, которое не воспользовалось первичной профилактикой, будет нуждаться в стратегии вторичной профилактики – скрининге.

В странах, где скрининг уже проводится, его продолжение в отношении предраковых поражений среди вакцинированных женщин также будет необходимо для предотвращения приблизительно 30% случаев рака шейки матки, развивающегося в результате инфицирования типами ВПЧ, от которых вакцина не защищает, а также чтобы предотвратить развитие рака от вакцинных типов ВПЧ, но которые инфицировали организм до вакцинации. Кроме того, скрининг вакцинированного населения, хотя бы ограниченный, будет важен для мониторинга результатов использования вакцины в отношении профилактики предраковых поражений, возникновение которых связано с типами ВПЧ, входящими в состав вакцины.

Предлагая вакцинацию, клиницисты должны обратить внимание на необходимость последующего скрининга для выявления предраковых поражений, образующихся в результате воздействия типов ВПЧ, не связанных с вакциной. Важно предостеречь женщин от появления ложного чувства безопасности, поскольку необходимо понимать, что вакцины против ВПЧ не защищают от всех типов онкогенной папилломавирусной инфекции.

## **Современная ситуация в Европейском регионе**

### **Бремя болезни, вызванной ВПЧ**

#### ***Рак шейки матки***

Рак шейки матки является одним из немногих видов рака, который может быть потенциально предотвращен, он все еще является проблемой общественного здравоохранения. По подсчетам, у более чем 60 000 женщин в Европейском регионе ВОЗ ежегодно развивается инвазивный рак шейки матки, и почти половина из них умирает от этого заболевания. Существует значительная разница в показателях разных стран; показатели смертности в странах восточной Европы приблизительно в два раза выше, чем в других частях Европы. Самые низкие показатели смертности (стандартизованный возрастной показатель (ASR) <3) зарегистрированы в Финляндии, Греции, Италии, Мальте, Нидерландах, Испании и Швейцарии, в то время как очень высокие показатели



смертности (ASR >9) зарегистрированы в Албании, Румынии, Сербии и Черногории<sup>2</sup> (Таблица 2) (20).

### **Другие виды рака и генитальные кондиломы**

На основании глобальных расчетов 5.17% рака различных локализаций вызваны папилломавирусной инфекцией и 3.71% имеют отношение к инфекции, вызванной ВПЧ 16 или 18. Эти типы ВПЧ вызывают большой процент плоскоклеточного рака наружных половых органов и влагалища, рака полового члена, рака ануса, рака ротовой полости и ротовой части глотки (Таблица 1). Показатели заболеваемости и смертности от этих видов рака во многих странах Региона отсутствуют. Глобальные данные показывают, что ASR составляет 0.5–1.5 на 100 000 для рака наружных половых органов, 0.3–0.7 на 100 000 для рака влагалища и менее 1 на 100 000 для рака полового члена (9). На основании приблизительных данных, полученных из Европейского Союза (ЕС) рассчитано, что в Европейском регионе ВОЗ ежегодно встречается 4000 случаев рака наружных половых органов и влагалища и 58 000 случаев предраковых поражений наружных половых органов и влагалища.

Существующие данные дают возможность предположить, что генитальные кондиломы, вызванные в основном ВПЧ 6 и 11, являются значительной проблемой общественного здравоохранения и считаются самым распространенным ИППП в Европе. Проведенное в 2000 году в Соединенном Королевстве популяционное выборочное исследование среди мужчин и женщин в возрасте от 16 до 44 лет выявило, что 3.6% мужчин и 4.1% женщин имели генитальные кондиломы (21). Менее точные данные о заболеваемости генитальными кондиломами существуют по другим странам Европы, но на основании национальных отчетов можно предположить, что уровни заболеваемости сходны с данными, полученными в Соединенном Королевстве (22).

### **Существующие политики и программы цитологического скрининга**

Существуют доказательства, что скрининг с целью выявления рака шейки матки среди женщин в возрасте от 35 до 64 лет, осуществляемый традиционным цитологическим методом каждые 3-5 лет в рамках высококачественных программ, снижает заболеваемость инвазивным раком, как минимум, на 80% среди тех, кто прошел скрининг (5).

Несколько исследований случай-контроль, когортные исследования и анализ тенденций, проведенные в том числе в Финляндии, Скандинавских странах и Соединенном Королевстве, продемонстрировали, что организованный скрининг более эффективен и более экономически эффективен по сравнению с неорганизованным случайным скринингом, когда решение о его проведении принимает сама женщина (11,23–26). Случайный или неорганизованный скрининг также снижает показатели заболеваемости раком шейки матки, но в значительно меньшей степени. Одной из проблем неорганизованного скрининга является то, что при его проведении более трудно добиться высокого охвата и охватить группы населения высокого риска (27).

---

<sup>2</sup> Сербия и Черногория стали двумя независимыми странами-членами ВОЗ в сентябре 2006 года. В этом документе делаются ссылки на данные до 2006 года, когда Сербия и Черногория были единой страной.

Таблица 2. Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него в Европейском регионе<sup>a</sup>

Страна	Число новых случаев	ASR на 100 000 женщин	Число смертей	Смертность ASR на 100 000 женщин
Албания <sup>b</sup>	389	25.2	146	9.8
Андорра	–	–	–	–
Армения	380	16.8	130	6.7
Австрия	610	10.9	295	4.1
Азербайджан	345	8.2	113	2.8
Беларусь	1 086	13.1	436	5.2
Бельгия	667	9.3	326	3.4
Босния и Герцеговина <sup>b</sup>	545	21.3	227	8
Болгария	979	18.7	506	8
Хорватия	431	13.3	209	5
Кипр	53	11.6	25	5.3
Чешская Республика	1 160	16.2	476	5.5
Дания	439	12.6	230	5
Эстония	156	15.5	74	6.6
Финляндия	164	4.3	81	1.8
Франция	4 149	9.8	1 647	3.1
Грузия	580	17.5	225	5.9
Германия	6 133	10.8	2 967	3.8
Греция	578	7.7	239	2.5
Венгрия	1 042	15.7	551	6.7
Исландия	13	8.3	10	4.7
Ирландия	164	7.2	88	3.5
Израиль	160	4.5	82	2.3
Италия	3 418	8.1	1 186	2.2
Казахстан	1955	21.6	729	7.9
Кыргызстан	522	21.6	186	7.9
Латвия	291	12.9	165	7.4
Литва	446	17.5	256	9
Люксембург	24	8.7	13	3.9
Мальта	14	4.8	6	1.6
Молдова	476	18	220	7.8
Монако	–	–	–	–
Нидерланды	753	7.3	307	2.3
Норвегия	291	10.4	125	3.5
Польша	4 901	18.4	2 278	7.8
Португалия	956	13.5	378	4.5
Румыния	3 448	23.9	2 094	13
Российская Федерация	12 215	11.9	7 784	6.5
Сан Марино	–	–	–	–
Сербия и Черногория	1 816	27.3	815	10.1
Словакия	654	18.5	242	6.1
Словения	207	16.1	79	4.7
Испания	2 103	7.6	739	2.2
Швеция	485	8.2	249	3.1
Швейцария	389	8.3	108	1.7
Таджикистан	232	9.9	70	3.5
Бывшая Югославская Республика Македония	167	13.9	99	7.6
Турция	1364	4.5	726	2.4
Туркменистан	274	13.5	96	5.2
Украина	4 885	14.1	2 578	6.4
Соединенное Королевство	3 181	8.3	1 529	3.1
Узбекистан	1149	10.7	379	3.9
<b>ВСЕГО</b>	<b>66 839</b>		<b>32 519</b>	

<sup>a</sup> Стандартные показатели были рассчитаны с помощью прямого метода и с учетом данных по населению мира.

<sup>b</sup> Данных нет. Рассчитано на основании данных соседних стран.

Финляндия и Исландия являются примером того, как можно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки с помощью внедрения в практику широкомасштабной и высокоорганизованной программы по скринингу. Внедрение таких программ в этих двух странах в шестидесятые годы привело к снижению заболеваемости раком шейки матки в течение 20 лет на 66 % и 45% соответственно. Смертность снизилась на 60% через 20 лет и на 82% через 40 лет. (25). Важность охвата была также продемонстрирована в Соединенном Королевстве, где наблюдалось значительное снижение заболеваемости после внедрения национальной системы вызова/повторного вызова в 1987 году, что привело к двукратному повышению охвата женщин программой по скринингу (29). В Нидерландах внедрение организованного скрининга привело к увеличению охвата, снижению числа патологических цитологических результатов без увеличения числа случаев рака в интервале между двумя тестами, улучшению последующего наблюдения за пациентками с аномальным мазком и ограничению избыточных мазков (30).

Совет ЕС рекомендовал в 2003 году, чтобы скрининг с целью выявления рака шейки матки проводился среди населения только в рамках организованных программ по скринингу, с гарантией качества на всех уровнях. Скрининг рекомендовано начинать в возрасте 20-30 лет и повторять каждые 3-5 лет до достижения возраста 60 лет (31).

Однако программы организованного цитологического скрининга дороги, требуют интенсивной работы, их трудно поддерживать на адекватном гарантированном уровне качества. Многие программы организованного скрининга в Европе не охватывают всех женщин, имеющих риск развития рака шейки матки, с рекомендуемыми интервалами или последующим наблюдением в случаях патологического результата скрининга. Другие страны не имеют организованных программ по скринингу и осуществляют случайный скрининг, когда женщины обращаются в медицинские учреждения по другим вопросам. Политика проведения скрининга, а также возраст и частота проведения скрининга варьируют по странам.

В настоящее время одиннадцать стран осуществляют организованный скрининг, по крайней мере, на региональном уровне (Дания, Финляндия, Исландия, Ирландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Словения, Швеция и Соединенное Королевство). В других странах до сих пор проводится неорганизованный скрининг. Несколько стран, в том числе Эстония, Венгрия, Латвия, Литва и Словакия, планируют организовать свои программы по скринингу. В Финляндии, Ирландии, Нидерландах и Соединенном Королевстве женщины активно приглашаются для прохождения скрининга. Другие страны, такие как Дания, Венгрия и Словения, приглашают женщин, которые самостоятельно не приняли участие в мероприятии по скринингу.

Интервал между скрининговыми обследованиями в разных странах различен: от 1 до 5 лет, а возраст для начала скрининга варьирует от 15 до 30 лет. Например, рекомендуемый интервал для скрининга в Чешской Республике, Германии и Люксембурге – 1 год, в Финляндии, Литве и Нидерландах – 5 лет. Люксембург и Швейцария рекомендуют начинать скрининг с началом половой жизни, в то время как в Финляндии, Литве и Нидерландах рекомендуемый возраст для начала скрининга – 30 лет, то есть через много лет после того, как началась половая жизнь. Большинство стран также рекомендуют прекращать скрининг среди женщин старшего возраста (59 – 70 лет), у которых два последовательных мазка были в пределах нормы.

В юго-восточной Европе есть две страны с самым высоким бременем рака шейки матки (Румыния и Сербия и Черногория<sup>3</sup>), а также страны, где бремя болезни невелико (например, Греция). Хотя данные об особенностях программ по скринингу в Регионе ограничены, возможно, эти различия связаны с разным уровнем распространенности онкогенных типов ВПЧ, а также зависят от охвата и качества программ цитологического скрининга (32).

## Современный статус по внедрению вакцин против ВПЧ

В сентябре 2006 года после принятия положительного решения ЕМЕА четырехвалентная вакцина против ВПЧ - Gardasil® была зарегистрирована для использования в ЕС (27 стран) для защиты от выраженной дисплазии (предраковый аномальный рост клеток) шейки матки или наружных половых органов, рака шейки матки и генитальных кондилом, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 (33). С октября 2007 года эта вакцина также была лицензирована в других странах Региона, включая Боснию и Герцеговину, Хорватию, Исландию, Израиль<sup>4</sup>, Лихтенштейн, Норвегию, Российскую Федерацию, Сербию, Швейцарию, бывшую Югославскую Республику Македонию и Турцию. В сентябре 2007 года двухвалентная вакцина Cervarix® получила разрешение для выхода на рынок во всех странах ЕС, с целью профилактики предраковых поражений шейки матки (ИЦН 2-й и 3-й стадии) и рака шейки матки, вызванного типами ВПЧ 16 и 18 (34). В октябре 2007 года эта вакцина была также зарегистрирована в Исландии, Казахстане и Норвегии<sup>5</sup>. Из-за требований по контролю и вопросам, с ним связанным, импорт, распределение и переговоры о ценах, лицензирование вакцины не означает, что она попадает на рынок конкретной страны.

Кроме того, министерства здравоохранения или медицинские консультативные органы в нескольких странах Европы рекомендовали использовать вакцины против ВПЧ (Приложение 1). Эти рекомендации незначительно отличались друг от друга из-за различий в характере сексуального поведения, характере вакцинации в зависимости от возраста, экономической эффективности и приоритете вакцинировать девочек подросткового старшего возраста и молодых женщин или мужчин. Некоторые страны рекомендовали общественному сектору поддержать вакцинацию против ВПЧ и выделили средства на программы общественного сектора. В некоторых странах окончательная политика находится еще в процессе разработки. Например, в Греции и Словакии экспертные консультативные комитеты рекомендовали включить вакцинацию против ВПЧ в национальные календари прививок, но официальное решение соответствующими национальными органами еще не принято. Другие страны проводят медицинскую технологическую оценку и ожидается, что через несколько месяцев будет объявлено мнение о вакцинах против ВПЧ.

В сентябре 2007 года двухвалентная вакцина Cervarix™ получила разрешения для выхода на рынок во всех странах ЕС для профилактики предраковых нарушений шейки матки (ИЦН стадии 2 и 3), а также рака шейки матки, вызванного типами ВПЧ 16 и 18 (34).

---

<sup>3</sup> Данные на период до сентября 2006 года, когда Сербия и Черногория стали отдельными странами.

<sup>4</sup> Randall Hyer, Merck and Co, персональное сообщение, октябрь 2007 года.

<sup>5</sup> Gary Dubin, GlaxoSmithKline, персональное сообщение, октябрь 2007 года.

## Вакцины против ВПЧ: техническая информация

### Обзор

Обе вакцины, четырехвалентная вакцина Gardasil® и двухвалентная вакцина Cervarix® изготавливаются из VLP и производятся по генноинженерной технологии. Они не содержат живых биологических продуктов или ДНК и, следовательно, не являются инфекционными (35,36). В Таблице 3 приведены обобщенные данные по обеим вакцинам.

В испытаниях по оценке эффективности цервикальные поражения поздних стадий (ИЦН2, ИЦН3 и аденокарцинома in situ (AIS)) использовались в качестве конечной точки для оценки способности вакцин предотвращать рак шейки матки, как суррогат для инвазивного рака. Поскольку эти поражения были признаны в качестве предвестников образования рака шейки матки, было бы не этично их не лечить. Более того, рандомизированные испытания по оценке эффективности против инвазивного рака в качестве конечной точки заняли бы несколько десятилетий, прежде чем можно будет оценить эффективность.

Таблица 3. Характеристики двух вакцин против ВПЧ

Характеристики	Четырехвалентная вакцина	Двухвалентная вакцина
Производитель и торговая марка	Merck, <b>Gardasil®</b>	Glaxo Smith Kline, <b>Cervarix®</b>
Генотипы VLP	6, 11, 16, 18	16, 18
Субстрат	Дрожжевые грибки ( <i>S. cerevisiae</i> )	Бакуловирусная система экспрессии
Состав	20 мкг ВПЧ 6, 40 мкг ВПЧ 11 40 мкг ВПЧ 16, 20 мкг ВПЧ 18	20 мкг ВПЧ 16, 20 мкг ВПЧ 18
Адъювант	Фосфат алюминия (225 мкг) (Merck алюминиевый адъювант)	Гидрат окиси алюминия (500 мкг) плюс 50 мкг GSK AS04 адъювант (3-deacylated monophosphoryl lipid A)
Календарь: 3 в/м дозы по 0.5 мл	0, 2, 6 месяцев	0, 1, 6 месяцев
Основные испытания по эффективности	Женщины в возрасте 16–26 лет	Женщины в возрасте 15–25 лет
Испытания по безопасности/иммуногенности	Женщины и мужчины в возрасте 9–15 лет	Девочки 10–14 лет Мальчики 10–18 лет Женщины 26–55 лет
Другие испытания в процессе или планируемые	Эффективность среди женщин в возрасте 24–45 лет Одновременное введение с другими вакцинами Безопасность и иммуногенность среди ВИЧ-инфицированных лиц, а также среди групп с отягощенным иммунным анамнезом Оценка эффективности среди мужчин в возрасте 16–26 лет Последующее наблюдение за подростками Фаза IV: долгосрочное	Эффективность среди женщин старше 25 лет Одновременное введение с другими вакцинами Безопасность и иммуногенность среди населения Африки, включая ВИЧ-инфицированных женщин Сравнительные испытания по иммуногенности Фаза IV: долгосрочное последующее наблюдение Испытания по регистрации на местах

	последующее наблюдение Альтернативные календари прививок	
--	--	--

Адаптировано из: Cutts et al, 2007 (37).

По Gardasil® есть данные по эффективности по фазам 2 и 3, полученные в результате проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контроль испытания. В фазу 2 исследования вошли 500 женщин в возрасте 16–23 лет с первоначальным последующим наблюдением в течение 36 месяцев и расширенным последующим наблюдением до 5 лет (38–40). Данные по эффективности профилактики нарушений поздней стадии имеются по фазе 3 испытания, охватывающей 12 167 женщин в возрасте от 15 до 26 лет (41). Сорок четыре процента женщин, принимавших участие в исследовании, представляли следующие Европейские страны – Данию, Финляндию, Исландию, Норвегию, Польшу, Швецию и Соединенное Королевство. В фазе 3 испытания изучалась эффективность предотвращения аногенитальных заболеваний, связанных с типами ВПЧ 6, 11, 16 и 18, в нем принимали участие 5455 женщин в возрасте 16–24 лет (42). Данные по безопасности и иммуногенности получены в результате проведения тех же испытания, а также из перекрестных исследований среди девочек и мальчиков в возрасте 9–15 лет (43,44).

Двухвалентная вакцина Cervarix® (ВПЧ-16 и ВПЧ-18) изучалась во 2 фазе испытания с участием более 1000 молодых женщин в возрасте 15–25 лет, с последующим наблюдением в течение 27 месяцев (45). Эффективность и иммуногенность вакцины были оценены в дальнейшем в рамках расширенного последующего наблюдения в течение 48 месяцев, с участием женщин из Германии и Польши (46). Данные промежуточного анализа большой третьей фазы испытания были недавно опубликованы (47). Более 18 000 женщин в возрасте 15–25 лет из Бельгии, Дании, Финляндии, Греции, Италии, Российской Федерации и Испании приняли участие в испытании<sup>6</sup>. Информация по другим возрастным группам получена в результате проведения параллельного изучения безопасности и иммуногенности вакцин среди девочек и мальчиков младшего возраста, а также среди женщин старшего возраста (48).

## Иммуногенность

### **Уровень и продолжительность иммунного ответа на вакцины против ВПЧ**

После введения трех доз любой из двух вакцин против ВПЧ у 100% женщин в возрасте 15–26 лет, не имевших до вакцинации генотипов ВПЧ, содержащихся в вакцине, были обнаружены антитела к соответственным генотипам ВПЧ, содержащимся в вакцине (39,45,46). Уровни антител в 10–104 раза выше, чем в случае, если бы женщины перенесли естественное инфицирование этими генотипами (48). Пик уровня антител наблюдается через месяц после введения третьей дозы вакцины (т.е. через семь месяцев), с последующим снижением до восемнадцатого месяца после вакцинации. После этого титр антител стабилизируется и остается на том же уровне или выше, каким он был бы при перенесении естественной инфекции в течение пяти лет последующего наблюдения.

<sup>6</sup> Marc Van Camphenhout, GlaxoSmithKline, personal communication, November 2007.

Данных более длительного наблюдения пока нет (39,40,46). Иммуный ответ на введение четырехвалентной вакцины не зависит от расовой принадлежности, этноса, одновременного введения вакцины с вакциной против гепатита В или одновременного применения оральных противозачаточных средств. Данных о иммуногенности вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц, лиц с тяжелым нарушением питания и интеркуррентной<sup>7</sup> малярией или гельминтозами пока нет, но научные исследования еще проводятся (2).

Уровень антител, достигнутый после вакцинации, обратно пропорционален возрасту. Параллельные исследования также показали высокую иммуногенность вакцины среди мальчиков и девочек в возрасте 9-15 лет, и уровень антител в этой возрастной группе выше, чем среди более старшей возрастной группы (42). В возрастной группе моложе 9 лет испытания не проводились.

Минимальный уровень антител, необходимый для защиты организма, а также продолжительность защиты не известны, так как на сегодняшний день вакцина при испытаниях демонстрирует высокую эффективность. Продолжающееся последующее наблюдение за вакцинированными когортами позволит это определить. Эта информация имеет важное значение для того, чтобы решить вопрос о необходимости введения бустерной дозы.

### ***Перекрестная защита***

При проведении предварительного анализа была показана частичная перекрестная защита обеих вакцин от ВПЧ 31 и ВПЧ 45, двух онкогенных типов, тесно связанных с ВПЧ 16 и 18. При расширенном последующем наблюдении фазы 2 испытаний двухвалентной вакцины было отмечено значительное снижение частоты типа 45 (эффективность = 94.2%; 95% ДИ: 63.3–99.9) и типа 31 (эффективность = 54.5%; 95% ДИ: 11.5–77.7) (46). Исследование, проведенное среди 10 вакцинированных лиц, получивших четырехвалентную вакцину, показало, что сывороточные антитела нейтрализовали большинство псевдовирионов ВПЧ 45 и 31 (49). Клиническое значение этой перекрестной реактивности зависит от того, снижается ли заболеваемость ИЦН, вызванной другими типами ВПЧ, а не ВПЧ 16 и 18. Исследования в этом направлении продолжаются.

## **Эффективность**

### ***Среди населения, не подвергавшегося воздействию ВПЧ***

У женщин, не подвергавшихся ранее воздействию типов ВПЧ, имеющих в вакцине, рандомизированные контрольные испытания продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении случайной и персистирующей инфекции ВПЧ 16 и 18 и ИЦН 2/3, вызываемой ВПЧ 16 и 18, у женщин, не подвергавшихся ранее воздействию этих типов и получивших три дозы вакцины при последующем наблюдении в течение 4-5 лет (38,40,41,45,46,50,51). Фаза 3 испытаний Gardasil® показала высокий уровень эффективности в профилактике поражений наружных половых органов, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18, включая генитальные кондиломы и неоплазму влагалища (22,51).

При проведении испытаний вакцины первичный анализ был проведен среди населения «в соответствии с протоколом», т.е. среди женщин в возрасте 15–26 лет, получивших три

---

<sup>7</sup> Проявляется в то же время и обычно видоизменяет течение другого заболевания.

дозы вакцины в течение года, без признаков инфицирования в прошлом и в настоящее время генотипами, аналогичными входящим в вакцину ВПЧ, без признаков отклонения от протокола проведения исследования. Что касается двухвалентной вакцины, данные комбинированного анализа первичной фазы 2 испытания с расширенным до 48 месяцев последующим наблюдением показали 96% эффективность вакцины (95% ДИ: 75.2–99.9) против персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ 16/18, и 100% эффективность (95% ДИ: 42.4–100) в отношении ИЦН1+. В группе плацебо были зарегистрированы только случаи ИЦН1 и ИЦН2, связанные с инфекцией ВПЧ 16 (45,46). Промежуточный анализ данных 3 фазы испытания с последующим наблюдением в течение 14.8 месяцев показал эффективность вакцины в профилактике ИЦН2+, вызванной ВПЧ 16/18, равную 90.4% (97.9% ДИ: 53.4–99.3) среди населения, серонегативного и ДНК-негативного к соответствующим вакцинным типам. Среди 9258 вакцинированных женщин было выявлено 2 случая ИЦН2+, ассоциированных с ВПЧ 16 или ДНК 18, в то время как число случаев в контрольной группе было 21 (n=9267). Два случая в группе вакцинированных имели сочетанную инфекцию с папилломавирусом 58, онкогенным типом, который был обнаружен за месяцы до диагностики ИЦН. В обоих случаях вакцинные типы ВПЧ были выявлены только однажды (47).

Результаты испытания фазы 3 четырехвалентной вакцины с последующим наблюдением в течение 36 месяцев показали эффективность в предотвращении ИЦН2/3 и AIS, обусловленных ВПЧ 16 или 18, в 98% (95% ДИ: 86–100) среди женщин, не имевших воздействия этих типов инфекции до проведения испытания. Среди рандомизированных 10 565 женщин у одной женщины из группы вакцинированных и 42 женщин из группы плацебо был поставлен диагноз ИЦН2 или 3, или AIS, ассоциированные с ВПЧ 16, ВПЧ 18 или обоими типами. Единственный случай предракового поражения шейки матки был устойчиво позитивен в отношении ВПЧ 52, другого онкогенного типа, и имел ДНК ВПЧ 16, выявленную в одном гистологическом образце до диагностики этого поражения шейки матки (41).

В фазе 3 испытания по оценке эффективности вакцины в отношении профилактики аногенитальных заболеваний 4570 женщин были обследованы на наличие заболеваний наружных половых органов, влагалища и перианальной области. Четырехвалентная вакцины была эффективна в 100% случаев (95% ДИ: 94–100) в предотвращении интраэпителиальных поражений или кондилом влагалища, наружных половых органов, перинеальной и перианальной областей, ассоциируемых с вакцинным типом вакцины против ВПЧ у женщин, не имевших этих типов вируса до исследования (42).

В фазе 3 испытания также оценивалась эффективность вакцины Gardasil® среди населения, которое не имело воздействия этих типов вирусов до испытания, включая и тех, кто не полностью соответствовал критериям. Среди этого населения сохранялась высокая эффективность вакцины на уровне 95% (95% ДИ: 85–99) в предотвращении ИЦН2/3, AIS и аногенитальных заболеваний наружных половых органов, неоплазмы влагалища и аногенитальных кондилом (41,42).

### ***Среди общего населения***

Предварительная оценка влияния четырехвалентной вакцины, содержащей ВПЧ 16 или 18, имеющих отношение к цервикальным поражениям поздних стадий среди общего населения, у которого имелись или отсутствовали признаки ИЦН или папилломавирусной инфекции, была проведена путем анализа всех женщин, имеющих желание получить



лечение, которые вошли в выборку 3 стадии исследования. Эффективность вакцины была 44% (95% ДИ: 26–58), большинство нарушений было вызвано типами 16 и 18 ВПЧ, которые присутствовали у обследуемых до получения ими первой дозы вакцины. Как и ожидалось, эта профилактическая вакцина не изменила течение уже существовавшей инфекции или поражений, ассоциированных с ВПЧ 16 или 18 (41). Четырехвалентная вакцина в 73% (95% ДИ: 58–83) случаев обеспечивала предотвращение наружных аногенитальных и вагинальных поражений, вызванных вирусами, аналогичными тем, что входят в вакцину (42).

Население, имевшее желание получить лечение, было использовано также для оценки эффекта вакцинации четырехвалентной вакциной на поражения, вызванные типами ВПЧ, сходными и отличающимися от вакцинных. Общая эффективность вакцины в предотвращении любой ИЦН2/3 или AIS была только 17% (95% ДИ: 1–31); эффективность в отношении предотвращения всех внешних аногенитальных или влагалищных поражений составила 34% (95% ДИ: 15–49) (41,42).

## Безопасность

В целом обе вакцины безопасны и хорошо переносятся. Обычные побочные проявления включают болезненность, покраснение и отек в месте инъекции, которые значительно чаще наблюдались среди вакцинированных, чем в группе плацебо при испытании обеих вакцин. Системные и тяжелые побочные проявления, включающие головную боль, усталость и желудочно–кишечные расстройства, регистрировались с одинаковой частотой как в группе вакцинированных, так и в контрольной группе. Только в 0.1% случаев вакцинация была приостановлена из-за побочных проявлений (38,45,46,50,51). Постмаркетинговый эпиднадзор за четырехвалентной вакциной в Соединенных Штатах продемонстрировал, что обмороки и головокружение являются наиболее часто встречающимися побочными проявлениями после иммунизации, что заставило Консультативный комитет по иммунизации рекомендовать наблюдать за пациентами в течение 15 минут после иммунизации (52).

Хотя беременные женщины были исключены из испытаний, некоторые из них становились беременными в течение недель после иммунизации. В фазе 3 испытания четырехвалентной вакцины было зарегистрировано 1244 беременности в группе вакцинированных и 1272 беременностей - в группе плацебо. В каждой группе у 3.6% женщин наблюдались серьезные побочные проявления. 15 детей родилось с врожденными аномалиями у женщин группы вакцинированных и 16 - в группе плацебо. Эти аномалии имели тот же характер, что и пороки, которые обычно встречаются у детей, рожденных женщинами в возрасте от 16 до 26 лет. Опыты на крысах показали, что нет связи между введением вакцины и аномалиями развития плода или другими тератогенными эффектами (53). Параллельные исследования, проведенные среди мальчиков и девочек в возрасте 9–15 лет, показали безопасность вакцины в отношении этой возрастной группы в течение, как минимум, 12 месяцев после вакцинации (44). При клинических испытаниях и постмаркетинговых исследованиях проводится мониторинг безопасности вакцин на долгосрочной основе.

Изучение безопасности четырехвалентной вакцины против ВПЧ не обнаружило заметных различий в побочных проявлениях после вакцинации при одновременном ее введении с

рекомбинантной вакциной против гепатита В по сравнению с введением двух вакцин в различное время.

## Экономическая эффективность

В исследованиях по оценке экономической эффективности использовались различные типы математических моделей. Точность результатов зависит от соответствия предположений, использованных для построения моделей, и качества данных, используемых для их разработки и оценки. Недавно в Соединенных Штатах были проанализированы четыре исследования, моделирующих экономическую эффективность вакцинации против ВПЧ. Все модели (одна динамическая и три статические) предполагают, что внедрение вакцины против ВПЧ при ее введении девочкам до достижения ими возраста 12 лет будет экономически эффективно по сравнению с существующей в настоящее время практикой организованного скрининга рака шейки матки (54). Три других исследования, в которых использовалась трансмиссионная динамическая модель, дали те же результаты (55–57). В Норвегии экономическая эффективность вакцинации против ВПЧ, включая типы 16/18, девочек, достигших 12 лет, вместе с существующими программами по скринингу рака шейки матки сравнивалась только с программой скрининга. Программа вакцинации против ВПЧ оценивалась с точки зрения перспектив системы общественного здравоохранения Норвегии (оценки стоимости вакцинации, диагностики и лечения рака шейки матки и предраковых поражений), а также с социальной точки зрения (оценка потерь и приобретений в области продуктивного здоровья в связи со смертностью от рака шейки матки и лечением рака). На основании проведенной экономической оценки был сделан при нескольких внушающих доверие предположениях вывод, что внедрение вакцинации против ВПЧ 16/18 вместе с существующей в Норвегии системой скрининга может быть экономически эффективной стратегией в отношении снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Однако расчеты были чувствительными к принятым перспективам и предположениям моделей в отношении эффективности, охвата и стоимости вакцины, уровня скидок, а также анализа временного периода (58).

В странах с организованными программами по скринингу внедрение ВПЧ вакцин в программы может быть экономически эффективно, но зависит от возраста начала скрининга, интервала между скрининговыми обследованиями, а также ведения больных с незначительными отклонениями от нормы или пограничными результатами анализа мазков.

Экономическая эффективность вакцинации в странах с ограниченными ресурсами в значительной степени будет зависеть от стоимости вакцины, расходов на обеспечение высокого уровня охвата прививками, возможности введения трех доз вакцины подросткам и продолжительности иммунитета, индуцированного вакциной. На основании имеющихся ограниченных данных можно сделать вывод, что наилучшей стратегией (а, значит, и экономически эффективной) для стран с ограниченными ресурсами является вакцинация детей в предпоздковом возрасте с последующими двумя скрининговыми обследованиями в 35 и 45-летнем возрасте (59). Однако, чтобы сделать окончательный вывод, необходимо больше данных.

### ***Какие факторы оказывают влияние на стоимость?***

Стоимость вакцин против ВПЧ, скорее всего, будет основной определяющей для стоимости программы вакцинации. Стоимость введения вакцин против ВПЧ может быть выше, чем стоимость вакцин, вводимых детям грудного возраста, если нет программ по обеспечению здоровья детей предпубертативного возраста, которые необходимо создать и поддерживать. Продолжающиеся в настоящее время научные исследования покажут, смогут ли различные стратегии вакцинации помочь снизить стоимость программы благодаря вакцинации двумя дозами вакцины или вакцинации детей в более раннем возрасте, когда вводятся другие вакцины (т.е. в грудном возрасте или при поступлении в школу).

### ***Какие факторы оказывают влияние на эффективность?***

Польза от вакцинации против ВПЧ в стране будет зависеть от бремени болезни, вызываемой типами ВПЧ, от которых защищают вакцины или обеспечивают перекрестную защиту, эффективности вакцины, достижимого уровня охвата прививками и продолжительности защиты. Эти факторы могут различаться в разных возрастных группах и среди населения с высокой распространенностью ВПЧ. В целом самой важной определяющей для общей эффективности программы будет охват тремя дозами вакцины девочек в предпубертативном возрасте. Хотя польза от вакцинации для женщин, живущих активной половой жизнью, будет меньше, так как некоторые из них уже подверглись воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, стратегии наверстывающей вакцинации подростков старшего возраста и молодых женщин помогут ускорить снижение заболеваемости инвазивными болезнями на популяционном уровне и в результате обеспечат непрямую защиту населения (41). Внедрение вакцин против ВПЧ может также повлиять на эффективность программ по скринингу, которые должны это учитывать в странах, где вакцинация против ВПЧ будет дополнять существующую программу по скринингу.

С точки зрения перспектив населения следует учитывать потенциальную пользу от вакцинации мальчиков. Почти все модели по оценке экономической эффективности вакцинации мальчиков с целью снижения заболеваемости раком шейки матки пришли к выводу, что эта стратегия не привлекательна, если будет обеспечен высокий охват прививками женщин (54,56,57,60). Если охват низкий, то вакцинация мальчиков может сыграть свою роль в борьбе с инфекцией, но, поскольку вакцинация напрямую защищает женщин больше, чем мужчин, то вакцинация каждой отдельно взятой девочки будет значительно полезнее, чем вакцинация каждого отдельного мальчика. В настоящее время для оценки этих предположений проводятся долгосрочные исследования коллективного иммунитета.

## **Целевая группа**

### ***Первичная целевая группа***

Поскольку существующие вакцины против ВПЧ являются профилактическими, их максимальное воздействие будет наблюдаться при вакцинации девочек до того, как они подвергнутся воздействию ВПЧ, а именно, до начала их половой жизни. Возрастные рамки целевой группы девочек раннего подросткового возраста до начала ими половой жизни зависят от традиций каждой страны.

## ***Возрастные группы населения для наверстывающей вакцинации***

Программы наверстывающей вакцинации для женщин старшего возраста (например, в возрасте от 26 лет и старше) менее экономически эффективны, так как многие женщины уже живут половой жизнью и некоторые из них уже подвергались воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, до иммунизации. Кампании наверстывающей вакцинации, которые иногда проводятся в начале проведения плановых прививок новой вакциной, могут, как считается, ускорить ожидаемое снижение заболеваемости предраковыми нарушениями шейки матки среди населения, поскольку латентный период между первичным воздействием ВПЧ инфекции и образованием предраковых нарушений обычно составляет десять или более лет.

## ***Вакцинация мальчиков***

Вакцинация мужчин может обеспечить прямую защиту от некоторых состояний, связанных с ВПЧ (включая генитальные кондиломы, если используется четырехвалентная вакцина, а также рак ануса и полового члена), но испытания на эффективность в отношении клинических состояний еще продолжаются. Вакцинация мальчиков также может служить непрямой защитой для женщин за счет сокращения передачи ВПЧ. Хотя этот подход не представляется экономически эффективным, если высокий охват прививками женщин может быть достигнут, вакцинация мальчиков может быть приемлемой стратегией в некоторых странах для пропаганды гендерного равенства и предотвращения распространения слухов, что вакцины, предлагаемые только для девочек, могут привести к бесплодию, а также болезненным слухов, связанных с другими вакцинами.

## **Оперативные данные**

### ***Стоимость***

В Европейских странах, где вакцины против ВПЧ лицензированы, их существующая цена на частном рынке составляет минимум € 100 за дозу при числе доз на курс 3 дозы. Общая стоимость вакцинации будет выше за счет затрат на управление программой и другие программные активности.

### ***Календарь прививок***

Четырехвалентная вакцина вводится трижды по 0.5 мл внутримышечно в течение шести месяцев, с интервалом в два месяца между первой и второй дозой и шесть месяцев между первой и третьей дозой. Двухвалентная вакцина вводится внутримышечно тремя дозами в течение шести месяцев, между первой и второй дозой интервал 1 месяц, а между первой и третьей дозой интервал – шесть месяцев.

### ***Форма выпуска вакцины***

Обе вакцины выпускаются в однодозовых флаконах или заполненных шприцах.

### ***Хранение***

Вакцина должна храниться при температуре + 2–8°C, она не должна подвергаться замораживанию. Хранить ее следует в защищенном от света месте.

## Другие вопросы

Важным вопросом остается определение взаимосвязи защиты и продолжительности защиты. Этот вопрос имеет отношение к бустерной вакцинации. Длительная действенность защиты от клинического заболевания (ИЦН 2/3) была продемонстрировано в фазе 3 испытаний четырехвалентной вакцины (где средний срок последующего наблюдения, по опубликованным данным, был 3 года) и двухвалентной вакцины (период последующего наблюдения, по опубликованным данным, был короче). Обе компании планируют последующее изучение с целью определения продолжительности наличия антител и клинической защиты среди женщин, включенных в третью фазу испытаний, в течение, по крайней мере, 14 лет после введения третьей дозы. Пока следует с осторожностью интерпретировать результаты исследований по экономической эффективности, выдвигающих предположения, что вакцинация обеспечивает защиту в течение 10 или более лет, или на всю жизнь.

Другие оставшиеся вопросы включают в себя:

- потенциальная значимость вакцинации мальчиков для получения коллективного иммунитета и влияние на передачу инфекции;
- долгосрочное влияние вакцинации на программы по скринингу;
- какие генотипы следует включить в вакцины второго поколения;
- безопасность, иммуногенность, эффективность и продолжительность защиты при введении вакцин в соответствии с другими календарями прививок (т.е. различные интервалы, две дозы);
- потенциальная замена другими онкогенными типами ВПЧ, не имеющимися в существующих вакцинах;
- безопасность, иммуногенность и эффективность вакцин, введенных детям в возрасте до девяти лет.

## Принятие решения о внедрении вакцины против ВПЧ на уровне страны

### Вступление

Практически в каждой стране Европы со средним и высоким уровнем доходов, как минимум, одна вакцина против ВПЧ уже лицензирована, а теперь во многих из них уже поступила на рынок. На ноябрь 2007 года, как минимум, 12 стран Западной Европы рекомендовали национальным системам здравоохранения использовать их, хотя финансирование реализации этих рекомендаций еще не обеспечено. Ключевыми вопросами остаются следующие: как вакцины против ВПЧ повлияют на существующие программы по скринингу, их экономическая эффективность с учетом существующих или модифицированных программ по скринингу, методы охвата целевого подросткового населения, а также вопросы финансирования приобретения вакцин против ВПЧ и приоритеты относительно других вакцин, предназначенных для детей грудного и более старшего возраста, таких, как, например, ротавирусные вакцины.

Общее влияние вакцин против ВПЧ в Регионе будет зависеть от уровней охвата прививками населения, наиболее нуждающегося в них. Это население часто находится в бедных районах, где программы по скринингу рака шейки матки либо плохо организованы, или их нет вообще, а заболеваемость раком шейки матки и смертность от него наиболее высокие. Нынешние высокие цены вакцин против ВПЧ являются основным барьером для широкого их распространения, пока цена на них не станет доступной. Дополнительные расходы, связанные с включением вакцины против ВПЧ в национальные программы иммунизации, будут важным аспектом в процессе принятия решения, хотя это не должно быть единственным критерием. Ожидаемые расходы и польза должны учитываться в отношении других медицинских вмешательств (т.е. не имеющих отношение к вакцинации) (1).

## Процесс принятия решения

Инициаторами внедрения вакцинации против ВПЧ могут быть представители национальных программ по борьбе с раком, программ сексуального и репродуктивного здоровья, а также международные организации, академический мир, промышленность, организации, занимающиеся здоровьем женщин, или женские организации. Так как вакцины против ВПЧ вызывают различные вопросы относительно профилактики рака, сексуального и репродуктивного здоровья, здоровья детей и подростков и иммунизации и, таким образом, заставляют лиц, принимающих решения, взвешивать предполагаемую пользу и стоимость существующих вмешательств, направленных на профилактику болезней, вызываемых ВПЧ, весьма полезно проконсультироваться с широким кругом экспертов для проведения анализа на основании доказательных данных и принятия решения о внедрении вакцины против ВПЧ. В группу экспертов могут войти гинекологи, онкологи, педиатры, эпидемиологи, вирусологи, работники первичного звена, эксперты в области иммунизации, специалисты по инфекциям, передаваемым половым путем, медицинские работники, занимающиеся скринингом с целью выявления рака, специалисты по охране здоровья детей и подростков, а также медицинские экономисты. В большинстве стран рекомендации формулируются медицинскими советами, консультативными комитетами и профессиональными группами, такими как коллегии акушеров–гинекологов или медицинских работников первичного звена. Рекомендации по клинической значимости вакцины должны затем быть оценены и запущены в работу организациями, отвечающими за финансирование расходов на охрану здоровья населения, такими как правительственные медицинские агентства, страховые компании и доноры.

До того как принять решение о внедрении вакцин против ВПЧ, лица, принимающие решения, должны оценить несколько факторов. Это включает в себя такие вопросы политики, как бремя болезней, вызываемых ВПЧ, и приоритетность этого вопроса по сравнению с другими проблемами здравоохранения, а также финансовые вопросы, относящиеся к стоимости и экономической эффективности вакцины, и факторы, имеющие к вакцине отношение. Лица, принимающие решения, должны также оценить степень приемлемости самой вакцины сотрудниками программы, клиницистами, а также юными подростками, которые входят в целевую группу, и их родителями. В отличие от других вакцин, применяющихся среди детей, вакцины против ВПЧ уникальны в отношении их приемлемости, поскольку они предотвращают ИППП и рак, болезни, которые являются позорными во многих сообществах населения, и могут вызвать озабоченность относительно сексуального поведения после вакцинации.

## Вопросы политики

### ***Приоритеты общественного здравоохранения***

#### **Бремя болезни, вызываемой ВПЧ**

Одним из основных факторов в определении приоритетов в области здравоохранения является бремя болезни, которое может быть предотвращено посредством вакцинации. В случае с ВПЧ это бремя в основном связано с инвазивным раком шейки матки, а также предраковыми поражениями и в значительной степени зависит от охвата и функциональных аспектов программ цитологического скрининга. В странах Европейского региона, где такие программы отсутствуют или их охват ограничен, либо они плохо исполняются, заболеваемость раком шейки матки и смертность от него высоки (Албания, Казахстан, Румыния), в противоположность странам с высококачественными программами по скринингу и высоким охватом населения (Финляндия, Исландия, Нидерланды, Соединенное Королевство). В последних странах выявление цитологических аномалий и предраковых поражений может быть значительным, а правильно организованное последующее наблюдение и лечение позволяют предотвратить большинство случаев рака.

Несмотря на то, что расчетные данные по заболеваемости и смертности от рака шейки матки имеются по большинству стран Региона, только несколько стран ведут регистрацию случаев рака, предоставляющую наиболее точные и обновленные популяционные показатели заболеваемости и смертности. Данные по распространенности или заболеваемости предраковыми поражениями шейки матки и аногенитальными кондиломами недостаточны, хотя во многих странах Европы имеются данные небольших, не репрезентативных исследований. ВОЗ и Информационный центр ИСО по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и раку шейки матки разместили в интернет-сайте ВОЗ специфичную для каждой страны информацию о ВПЧ и болезнях, вызываемых ВПЧ, включая предраковые поражения, рак и генитальные кондиломы, в июле 2007 года<sup>8</sup>. Эти сообщения будут полезны в процессе принятия решения, они будут также включать в себя имеющуюся информацию о методах скрининга и иммунизации, факторах, оказывающих влияние на развитие рака шейки матки, и других соответствующих факторах для решения по поводу внедрения вакцины (20).

#### **Оценка предотвращения болезни, вызываемой ВПЧ, в сравнении с другими приоритетами в области охраны здоровья**

После того как лица, принимающие решения, оценят бремя болезни, вызываемой ВПЧ, им необходимо будет взвесить ценность профилактических вмешательств, включая программы по скринингу и вакцинацию, в сравнении с вмешательствами, направленными на профилактику других болезней, в том числе управляемых инфекций. Это сложное, но имеющее чрезвычайное важное значение решение в свете наличия новых методов скрининга рака шейки матки (тесты ВПЧ и VIA), новых и недостаточно используемых вакцин для детей грудного и более позднего возраста (пневмококковые, менингококковые, ротавирусные вакцины и вакцина против ветряной оспы, Н1в вакцина и вакцина против гепатита В) и других основных медицинских приоритетов, таких как ВИЧ/СПИД, болезни, обусловленные табакокурением, и хронические заболевания. Один

---

<sup>8</sup> ВОЗ/Информационный центр ИСО по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и раку шейки матки, Barcelona, 2008 ([www.who.int/hpvccentre](http://www.who.int/hpvccentre), accessed 3 March 2008).

важный фактор, который должен приниматься во внимание, состоит в том, что некоторые медицинские вмешательства могут вызвать быстрый возврат вложенных средств (например, ротавирусная вакцина может предотвратить летальность среди детей грудного возраста в течение нескольких месяцев – года после введения вакцины), в то время как вакцины против ВПЧ возврат вложенных средств обеспечат с задержкой (снижение заболеваемости предраковыми поражениями и раком наступит через 10 или более лет).

Одной из сложностей внедрения вакцин против ВПЧ будет включение соответствующих заинтересованных сторон в области иммунизации, сексуального и репродуктивного здоровья и борьбы с раком в процесс принятия решения (61). Одними из основных вопросов для обсуждения будут следующие: занимает ли проблема предотвращения рака шейки матки достаточно высокое положение среди других проблем здравоохранения, как борьба с раком шейки матки должна проводиться и какой ожидается эффект вакцинации против ВПЧ на бремя рака шейки матки.

### **Является ли вакцинация ценной стратегией для решения проблемы?**

На основании имеющихся эпидемиологических данных вакцинация всех девочек тремя дозами вакцины до начала ими половой жизни может предотвратить 70-80% случаев инвазивного рака шейки матки и 50% предраковых поражений, требующих лечения (62,63). Также ожидается дополнительная польза от предотвращения других видов рака – аногенитальной области, головы и шеи, обусловленных ВПЧ, но следует учитывать, что такие формы встречаются редко. Ожидается, что вакцинация девочек до начала их половой жизни четырехвалентной вакциной, в которую входят VLP, специфичные для ВПЧ 6 и 11 (чаще всего вызывающих генитальные кондиломы), снизит на 90% заболеваемость генитальными кондиломами. Ключевым вопросом является, как стратегия первичной профилактики посредством вакцинации будет взаимодействовать со вторичной профилактикой, проводимой путем скрининга. Изучение экономической эффективности с учетом национальных данных поможет определить наилучшую стратегию.

В странах с действующими эффективными программами по цитологическому скринингу и лечению, имеющими высокий охват населения (Дания, Финляндия, Исландия, Нидерланды и Соединенное Королевство), эффект снижения смертности от рака шейки матки от добавления вакцин к программам по скринингу будет ограничен. В этих странах ожидаемая большая польза от внедрения вакцинации включает снижение частоты пограничных или аномальных нарушений, выявляемых методом цитологического скрининга, и заболеваемости предраковыми поражениями, обусловленными типами ВПЧ, входящими в вакцину и требующими последующего наблюдения и лечения; осложнений, связанных с диагностикой и лечением; дискомфорта и чувства беспокойности пациентов в связи с процедурой скрининга; последующего наблюдения и лечения; а также расходов на лечение (64). В странах, где вакцины против ВПЧ внедрены, необходимо проводить мониторинг качества цитологических обследований и поддерживать их, поскольку широкая вакцинация приведет к снижению распространенности связанных с ВПЧ цитологически атипичных состояний и снизит положительное значение результатов цитологических обследований (65). Продолжающиеся исследования определят целесообразность проведения тестов на определение ДНК папилломавируса вместо цитологических обследований в качестве метода первичного скрининга и возможность их



использования для оценки экономической эффективности скрининга вакцинированного и не вакцинированного населения.

В странах, где программы скрининга существуют, но они не организованы (Бельгия, Франция и Люксембург) внедрение вакцин против ВПЧ сделает возможным реструктуризацию существующих программ по скринингу. Организация программы по скринингу с четким определением целевого населения, внедрение системы вызова/повторного вызова с целью обеспечения высокого охвата, контроль качества и организация системы мониторинга и оценки имеют ключевое значение (4). На уровне населения преимущества и экономическая эффективность вакцин будет относительно выше, чем в странах с организованными программами по скринингу и высоким охватом, потому что существующие программы по скринингу менее эффективны. Более того, различия в отношении смертности от рака шейки матки могут быть значительно сглажены, если в этих странах будет достигнут высокий и повсеместный охват прививками (59).

В странах, где нет программ цитологического скрининга или они ограничены (таких как Армения, Грузия и Казахстан) ожидается, что широкомасштабное внедрение вакцины против ВПЧ значительно снизит заболеваемость и смертность от рака шейки матки по сравнению с существующей ситуацией в отсутствие и скрининга, и вакцинации (66). Однако преимущества вакцинации не будут наблюдаться в течение десятилетий после ее начала из-за длительного латентного периода между первичным инфицированием ВПЧ (обычно в подростковом возрасте) и пиком заболеваемости раком шейки матки (обычно у женщин в возрасте 40 и 50 лет). Такой отсроченный положительный результат наблюдается при внедрении вакцинации против гепатита В у детей, которая предотвращает рак и цирроз печени десятилетия спустя после вакцинации. В таких условиях девочки и подростки младшего возраста могут получить пользу от стратегии первичной профилактики посредством вакцинации против ВПЧ, в то время как подростки старшего возраста и женщины, уже живущие активной половой жизнью и, скорее всего, уже подвергшиеся воздействию ВПЧ, могут получить пользу от стратегии вторичной профилактики посредством упрощенного скрининга, который не зависит от регулярного цитологического скрининга. Например, простой, низкочувствительный визуальный осмотр шейки матки с применением раствора уксусной кислоты или раствора Люголя (VIA or VILI) продемонстрировал себя как эффективный метод скрининга в условиях, когда отсутствует цитологический скрининг. Скрининг и лечение могут проводиться одновременно в течение одного визита и могут осуществляться в периферических медицинских учреждениях и не врачами. Этот метод значительно дешевле периодического цитологического обследования (4). Определение ДНК папилломавируса является другим многообещающим методом, альтернативным цитологическому, для первичного скрининга предраковых поражений, и предполагается, что тест быстрого определения ВПЧ будет доступен в ближайшем будущем и стоимость его будет невысокой (67). Модели предполагают, что скрининг вакцинированных женщин в возрасте 35 лет, а затем в возрасте 45 лет с помощью ВПЧ тестов сможет увеличить воздействие и экономическую эффективность вакцинации (59). Добавлением к вакцинации против ВПЧ простых нецитологических методов скрининга, таких как VIA или ДНК определение папилломавируса, страны, где нет программ цитологического скрининга, смогут ускорить снижение заболеваемости раком шейки матки как среди вакцинированного, так и среди не вакцинированного населения.

### **Эффективность вакцины, качество и безопасность**

Обе вакцины, Gardasil® и Cervarix® продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении предраковых поражений, обусловленных типами ВПЧ, содержащимися в вакцине, и высокое качество. Клинические испытания не показали значительных различий в отношении тяжелых поствакцинальных побочных проявлениях. Постмаркетинговые исследования по оценке долгосрочной безопасности пока еще в процессе проведения.

Более детальная информация об эффективности, качестве и безопасности вакцин рассматривалась в предыдущем разделе.

### **Восприятие вакцины**

Восприятие вакцин против ВПЧ и понимание важности предотвращения заболеваний, вызываемых ВПЧ, среди клиницистов, пациентов, родителей и населения будет влиять на решения по политике внедрения вакцинации и ее приемлемости после внедрения вакцин. Исследования показали, что медицинские работники, подростки и родители в целом очень заинтересованы в вакцинации против ВПЧ и, в общем, они не возражают против вакцин против ИППП (гипотетическая настороженность, которая выдвигалась до выпуска вакцин на рынок) (68–71).

Во многих Европейских странах вакцины против ВПЧ активно рекламируются фармацевтическими компаниями через рекламные объявления и кампании в средствах массовой информации, являющиеся рычагами влияния на мнение населения. В большинстве стран вакцины против ВПЧ не оплачиваются и не возмещаются расходы на них системами общественного здравоохранения; таким образом, публичные кампании, вероятно, окажут влияние на использование вакцин лицами, которые могут оплатить вакцинацию через частное страхование или из своего собственного кармана. Такие кампании, однако, могут также оказать давление на общественный сектор в отношении обеспечения доступности вакцин для населения. Важно, что во всех странах, где вакцины против ВПЧ внедрены, точная информация о вакцинах распространяется через объективные некоммерческие источники. Это позволит клиницистам и пациентам принимать хорошо обоснованные решения и будет способствовать реальному восприятию вакцин и поможет развеять неправильные представления о преимуществах и рисках, связанных с применением вакцины.

### **Экономические и финансовые вопросы**

#### **Стоимость вакцин и программ по проведению вакцинации**

Нынешняя высокая стоимость вакцин против ВПЧ (в 10-1000 раз выше, чем большинства вакцин, входящих в национальные календари прививок) является основным барьером для быстрого и широкого их внедрения. Включение вакцин против ВПЧ при их нынешней стоимости в программы иммунизации значительно повысит затраты на программы, если только цена на них не будет снижена посредством гибкого ценообразования, субсидий и других мер. Многие лица ожидают, что стоимость вакцин против ВПЧ будет оставаться высокой в течение определенного времени в связи с огромными финансовыми инвестициями в научные исследования и разработку вакцин, а также с высокой стоимостью производства вакцин. Однако возможно, что цены могут со временем быть снижены в связи с конкуренцией между двумя существующими производителями, передачей производственных технологий в страны со средним уровнем дохода, общественным давлением с требованием сделать вакцины более доступными или в силу

других факторов. Поскольку многие Европейские страны не имеют хорошо организованной системы введения вакцин девочкам старшего возраста и подросткам младшего возраста (основная целевая группа для вакцинации против ВПЧ), то создание новой программы по проведению прививок этой возрастной группе будет составлять основную статью расходов по внедрению вакцины против ВПЧ. Страны, где проводятся прививки детям старшего возраста и подросткам младшего возраста, используя организованные программы сектора здравоохранения, школы или национальные кампании, могут возложить расходы по внедрению вакцин против ВПЧ на эти программы.

### **Экономическая эффективность**

Анализ экономической эффективности является важным аспектом для принятия решения, поскольку он позволяет оценить и сравнить альтернативное использование ограниченных ресурсов. Этот подход может помочь определить, могут ли инвестиции в вакцины против ВПЧ (отдельно или в комбинации со скринингом) привести к большей или меньшей пользе по сравнению с инвестициями только в скрининг. Для анализа, являющегося основой для выделения средств и принятия решения по политике в сфере здравоохранения, необходимо не только сравнить экономическую эффективность различных вмешательств, но также болезни и условия (59). Детали проведенных аналитических исследований по экономической эффективности представлены в предыдущем разделе. Эти исследования показали, что в странах с эффективными программами по скринингу, но ограниченным бременем рака и смертности от него, основной пользой от внедрения вакцин против ВПЧ будет снижение числа пограничных состояний или цитологических патологий и предраковых поражений, вызываемых теми типами ВПЧ, которые содержатся и в вакцине. Экономическая эффективность будет, в основном, зависеть от желания начинать скрининг в более старшем возрасте, проводить его менее часто и применять консервативный метод последующего наблюдения за женщинами с выявленными пограничной или слабо выраженной патологией. В странах, где не проводится скрининг или он ограничен, основной пользой от внедрения вакцины против ВПЧ будет снижение заболеваемости и смертности от рака. В странах со слабыми ресурсами экономическая эффективность от внедрения вакцины будет зависеть в большой степени от ее цены, затрат, связанных с достижением высокого уровня охвата, затрат на введение трех доз вакцины в первичной целевой группе, продолжительности иммунитета, индуцированного вакциной, и необходимости введения бустерных доз (59).

Эти исследования дают важную базовую информацию, но страны могут пожелать использовать свои собственные данные для моделирования. В таком случае анализ экономической эффективности должен учитывать существующие программы по скринингу, их результат, если они были модернизированы или если новые технологии по скринингу (например, тестирование на ВПЧ) были внедрены, длительный период до получения результатов вмешательства (10-30 лет для вакцины и менее для скрининга) и стоимость вакцинации в рамках других существующих программ иммунизации детей и подростков, или самостоятельно.

### **Финансирование**

Источники финансирования приобретения вакцин против ВПЧ будут зависеть от того, как вакцина будет внедрена в стране. Практически во всех странах финансирование вакцинации осуществляется общественным и частным секторами, различия заключаются лишь в доле финансирования от каждого сектора и используемых механизмах

финансирования. Обычно вакцинация детей грудного и более старшего возраста бесплатна и обеспечивается государством (например, Скандинавские страны и Соединенное Королевство), хотя в некоторых странах вакцинация обязательна или расходы на рекомендуемые вакцины покрываются частными медицинскими страховыми компаниями (Германия). В других странах, таких как Франция, вакцинация проводится врачами частной практики, и большая часть расходов на нее возмещается государством. Вакцинация взрослых во многих странах ЕС обычно осуществляется частным сектором и вакцинируемые сами оплачивают полную стоимость прививок. В некоторых странах часть расходов возмещается из средств медицинского страхования, но это обычно не происходит в течение первых двух лет после внедрения новой вакцины (72). В Бельгии, Франции, Германии и Нидерландах некоторые программы медицинского страхования планируют возмещать расходы на четырехвалентную вакцину против ВПЧ в течение первого года после внедрения вакцины. В других странах (Франция и Италия) начата программа 100% возмещения расходов или бесплатной иммунизации специфических целевых групп.

Страны, в которых средства, выделяемые на здравоохранение, ограничены, должны продумать, как мобилизовать национальные и международные ресурсы для финансирования внедрения вакцины против ВПЧ и, если вакцина внедрена, то как определить целевое население для вакцинации. Например, если самый высокий уровень доступности вакцины наблюдается среди населения, которое, скорее всего, будет проходить периодический скрининг позднее в жизни, то существующие в настоящее время различия в заболеваемости раком шейки матки, связанные с различной доступностью программ по скринингу, могут увеличиться. Однако, если вакцина предназначена для населения, которое традиционно имеет ограниченный доступ к программам периодического скрининга позднее в жизни (такие группы населения, как малообеспеченные, сельское население, мигрирующее население), и, таким образом, имеет повышенный риск развития рака шейки матки, то внедрение вакцинации может значительно снизить заболеваемость предраковыми поражениями или раком. Это может быть разрешено путем обеспечения бесплатной вакцинации через каналы общественного здравоохранения.

Для улучшения доступности важных новых вакцин в странах с ограниченными ресурсами было предпринято несколько инициатив в отношении финансирования, поставок и альтернативных путей разработки и производства вакцин.

- Страны с низким уровнем доходов могут воспользоваться политикой гибкого ценообразования на вакцины. Эта стратегия принята фирмами, которые продают вакцины по самой низкой цене самым бедным странам, по более высокой цене - странам со средним и высоким уровнем доходов. Обе компании - GlaxoSmithKline и Merck подтвердили свои намерения придерживаться гибкой ценовой политики в отношении вакцины против ВПЧ, но не объявили пока самую низкую цену отчасти из-за того, что в настоящее время переговоры о продаже вакцин в большом объеме и их цене только начинаются.
- В настоящее время ведутся переговоры о доступе к международным механизмам финансирования (например, через Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации – ГАВИ), которые могли бы потенциально обеспечить субсидирование приобретения вакцин странами с низким уровнем доходов, пока цена на вакцины не станет приемлемой. Фонд ГАВИ предоставляет средства для укрепления инфраструктур,

внедрения новых и недостаточно используемых вакцин, а также обеспечивает безопасность инъекций в 75 самых бедных странах мира (73). Армения, Азербайджан, Грузия, Кыргызстан, Молдова, Украина и Узбекистан в настоящее время соответствуют критериям для поддержки ГАВИ в фазе 2 (которая началась в 2006 году), а Грузия входит в число десяти пилотных стран, которые будут получать поддержку в 2007 – 2008 годах. В странах, получающих поддержку ГАВИ, необходимо провести консультации на национальном уровне о мобилизации ресурсов в контексте многолетнего плана национальных программ иммунизации. При проведении консультации о внедрении новой вакцины необходимо учитывать процесс более объемного планирования в секторе здравоохранения, межсекторальный подход и рамки среднесрочных расходов. Это необходимо для того, чтобы получить долгосрочную правительственную поддержку для внедрения вакцин против ВПЧ и гарантировать, чтобы это мероприятие было интегрировано в существующие национальные программы. В странах с низким уровнем доходов эти процессы планирования должны идти совместно с подготовкой заявки в ГАВИ. Для подготовки заявки в ГАВИ национальным программам иммунизации потребуются вклад со стороны программ по сексуальному и репродуктивному здоровью, борьбе с раком, что отражает разнообразную роль вакцин против ВПЧ(1).

### **Финансовая устойчивость**

В понятие финансовой устойчивости входит мобилизация ресурсов, необходимых для финансирования мероприятий в будущем. Если вакцины против ВПЧ частично или полностью финансируются внешними донорами, лица, принимающие решения, должны уделить особое внимание продолжительности этой поддержки и тому, как будет поддерживаться доступность вакцин после того, как поддержка со стороны доноров прекратится. Если есть сомнения в устойчивости относительно внедрения новых вакцин, лица, принимающие решения, должны учитывать преимущества и риски краткосрочного их применения (3).

### **Приобретение и поставка вакцин**

Правительства играют важную роль в финансировании приобретения вакцин. Они ведут переговоры с производителями вакцин, чтобы получить вакцины по более низкой цене для общественного сектора, они должны принимать решение о размере бюджета выделяемого для внедрения вакцин против ВПЧ и о том, какие другие механизмы финансирования будут использоваться. Необходимо принять во внимание принципы равенства в отношении доступности вакцинации для населения. Во многих странах были недавно внедрены другие новые вакцины (такие как ротавирусные вакцины), и они также могут потребовать финансирования из фондов сектора охраны здоровья населения.

После того как вакцины лицензированы и их доступность гарантирована, коллективная закупка может улучшить их доступность, а в некоторых случаях способствовать появлению других цен. Например, совместная закупка вакцин Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ) от имени стран с низким уровнем дохода в мире способствовала приобретению вакцин по более низким ценам.

## **Программные вопросы**

### ***Определение целевого населения для вакцинации***

Когда целевое население для вакцинации определено, лица, принимающие решения, должны решить вопрос о возрасте и поле. Как уже разъяснялось ранее, включение в целевую группу девочек старшего возраста и подростков младшего возраста (например, 9-12 лет) до начала ими половой жизни окажет наибольшее воздействие и будет более экономически эффективным; таким образом, эта возрастная группа должна стать основной целевой группой для вакцинации. Точное определение возраста для начала вакцинации имеет важное значение. Основанием для такого решения должны быть национальные данные о возрасте начала половой жизни, а также возможностях вакцинации детей разного возраста в школах, службах по охране здоровья или путем проведения кампаний по иммунизации. Проведение вакцинации может быть расширено в случае высокого уровня посещения школ в этом возрасте и наличия школьных программ вакцинации или проведения кампаний по охране здоровья детей школьного возраста. Проведение вакцинации в рамках служб здравоохранения может выиграть от большого опыта клиницистов в области иммунизации, которые обычно занимаются с детьми, а также от большого влияния родителей, которые занимаются здоровьем своих детей и принимают соответствующие решения на этот счет.

Некоторые страны могут рассматривать наверстывающую вакцинацию девочек старшего подросткового возраста и молодых женщин, многие из которых уже живут активной половой жизнью. Наверстывающая вакцинация менее экономически эффективна, чем вакцинация первичной целевой группы. Важно не отвлекать средства от первичной целевой группы. Математические модели могут помочь определить расходы на кампании по наверстывающей иммунизации и пользу от них; это, вероятно, будет зависеть от показателей заболеваемости инфекцией, вызванной ВПЧ в стране по возрастам (2).

В настоящее время в большинстве Европейских стран вакцины против ВПЧ не лицензированы для использования среди мальчиков, но, если в будущем появятся причины для включения в вакцинацию мальчиков, то лица, принимающие решения, должны учитывать клиническую пользу, затраты и экономическую эффективность вакцинации мальчиков, принимая во внимание разные уровни охвата прививками девочек.

### ***Охват целевого населения***

Каждая страна должна определить наиболее реальный способ охвата девочек-подростков старшего и младшего возраста до начала ими половой жизни.

Школьные программы иммунизации, которые проводят прививки напрямую в школах или используют школы в качестве помещений для проведения мероприятия, являются многообещающей стратегией в Европе, поскольку уровень посещения школ девочками старшего возраста и подростками младшего возраста высокий, и в некоторых странах (например, в Бельгии) подростки вакцинированы уже в школах.

Специальные кампании по вакцинации, проводимые, например, силами Расширенной программы иммунизации, представляют собой другую стратегию проведения прививок, хотя в настоящее время используется редко. Более чем в 15 странах Региона существуют программы вакцинации подростков против гепатита В и, вероятно, возможно с этой

программой совместить вакцинацию против ВПЧ, особенно учитывая, что имеются данные, подтверждающие безопасность одновременного введения четырехвалентной вакцины против ВПЧ и рекомбинантной вакцины против гепатита В (52). Программы сексуального, репродуктивного здоровья и охраны здоровья детей и подростков также занимают хорошее положение для того, чтобы помочь в создании программ вакцинации против ВПЧ, учитывая их опыт в проведении санитарного просвещения и проведении мероприятий в школах, общинах и медицинских учреждениях. Однако многие из этих программ не имеют вообще или имеют ограниченный опыт в проведении прививок, включая сложности, связанные с приобретением вакцин, поддержание в рабочем состоянии холодной цепи, введением вакцин и мониторингом (1). Это подчеркивает необходимость сотрудничества с экспертами в области иммунизации.

Прививки против ВПЧ также могут проводиться существующими частными службами и в рамках системы общественного здравоохранения врачами общей практики, педиатрами, гинекологами и другими клиницистами. Сюда можно отнести учреждения по планированию семьи, работающие со многими девочками до и вскоре после начала ими половой жизни. Опыт использования других вакцин в подростковом возрасте показывает, что для достижения высокого уровня охвата прививками потребуются программы, организованные системами здравоохранения или школами, активно привлекающие девочек подросткового возраста к вакцинации.

Многие страны могут использовать кампании наверстывающей вакцинации для прививок подростков старшего возраста и молодых взрослых. Эту группу труднее охватить по сравнению с девочками младшего возраста, посещающими школы. Странам потребуется разработать новые подходы для проведения прививок, чтобы достигнуть высокого уровня охвата среди этой группы населения. Стратегии предоставления услуг по охвату вторичной целевой группы населения (молодые женщины, живущие активной половой жизнью) будут определяться в соответствии с ресурсами страны, а также возможностями и программными соображениями. Гинекологи и врачи общей практики, возможно, займут лидирующее положение в организации вакцинации этой группы населения, непосредственно оказывая услуги или направляя женщин в учреждения, где проводятся плановые прививки.

### ***Обучение и информация***

Многие исследования, включая проведенные в Европе, едины во мнении, что молодые люди обоих полов имеют ограниченные знания относительно ВПЧ и вопросов, связанных с ним (68). Уровень знаний о ВПЧ среди медицинских работников также варьирует и, возможно, наименьшей информацией о нем располагают педиатры и работники первичного звена, которые традиционно не участвуют в проведении скрининга или лечения рака шейки матки или генитальных кондилом. Однако эти специалисты часто имеют большой опыт в проведении прививок. И, наоборот, гинекологи, которые обычно проводят скрининг, диагностируют и лечат предраковые аногенитальные поражения и рак, располагают более глубокими знаниями о ВПЧ и заболеваниях, обусловленных ВПЧ, но у них может не быть опыта по проведению прививок и соответствующих процедур, таких как заблаговременное приобретение вакцин, информационное соглашение и хранение.

Эффективное обучение клиницистов по вопросам, связанным с ВПЧ, необходимо для улучшения их знаний о преимуществах и рисках, связанных с вакциной против ВПЧ,

материально-техническом обеспечении проведения прививок и многих новых методах. Например, материалы Европейской ассоциации по раку шейки матки (информационные брошюры для пациентов и клиницистов о скрининге с целью выявления рака шейки матки, ВПЧ и патологии в биоптате) имеются в наличии в Хорватии, Чехии, Франции, Германии, Греции, Италии, Нидерландах, Сербии, Испании, Швеции, Турции и Соединенном Королевстве. Ассоциация распространяет информационные буклеты по профилактике рака шейки матки и последующему наблюдению в случае обнаружения патологии в биоптате в Хорватии, Франции, Сербии, Испании, Турции и Соединенном Королевстве. Для медицинских работников Ассоциация разработала набор методов для общения с пациентами, который включает в себя вводные брошюры и информационные буклеты, а также руководство о том, как и когда использовать брошюры и буклеты, список часто задаваемых вопросов с ответами, основанными на данных доказательной медицины, и другую базовую информацию<sup>9</sup>. Эти учебные материалы содержат советы по поводу важных обращений к клиницистам и пациентам, таких как заявление, что вакцины против ВПЧ не защищают от всех онкогенных типов ВПЧ или от заболеваний, вызываемых ВПЧ, но возникших до вакцинации, а также о том, что после того, как вакцинация максимально снизит риск развития рака, периодический скрининг необходим при наличии возможностей для этого.

### **Вопросы проведения прививок**

Страны Региона могут воспользоваться своим обширным опытом применения вакцин и опытом РПИ. В течение последних десяти лет Регион в целом добился больших успехов в достижении высокого уровня охвата прививками в рамках программ вакцинации детей грудного возраста: например, охват третьей дозой вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша в 2004 году составил 95%.

Лица, принимающие решение о внедрении вакцины против ВПЧ, должны принять во внимание вопросы материально-технического обеспечения, связанные с проведением прививок, а именно, потенциал и возможности холодной цепи (которые могут быть значительными, принимая во внимание однодозовую расфасовку вакцины против ВПЧ), возможности снабжения вакцинами от производителей или международных агентств, занимающихся закупкой вакцин, обучение сотрудников, проводящих вакцинацию, системы мониторинга и одновременное введение с другими вакцинами. В настоящее время проводятся исследования по безопасности, иммуногенности и эффективности одновременного введения подросткам четырехвалентной вакцины против ВПЧ с комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (с или без полиомиелита) и менингококковой конъюгированной вакциной<sup>10,11</sup>.

## **Мониторинг и оценка результатов вакцинации**

Мониторинг и оценка результатов вакцинации против ВПЧ будут сложными и могут потребовать многокомпонентных стратегий. Поскольку развитие инвазивного рака может проходить в течение десятилетий после первичного инфицирования ВПЧ и не этично

---

<sup>9</sup> European Cervical Cancer Association, Lyons, 2006 (<http://www.ecca.info/webECCA/en/>, accessed 6 March 2008).

<sup>10</sup> Eliav Barr, персональное сообщение, 2007.

<sup>11</sup> Gary Dubin, персональное сообщение, 2007.



проводить последующее наблюдение за женщиной, у которой диагностировано предраковое нарушение, до развития инвазивного заболевания, то многие стратегии будут концентрировать внимание на влиянии вакцинации на заболеваемость персистирующей онкогенной папилломавирусной инфекцией, которая ассоциируется с предраковыми поражениями, выявляемыми во время цитологического скрининга или визуального осмотра. Например, долгосрочные исследования эффективности вакцины против ВПЧ, которые в настоящее время проводятся в Скандинавских странах, используя инфраструктуру медицинской регистрации в Скандинавских странах, должны определить влияние вакцинации на ИЦНЗ+ к 2015-2020 годам (74,75).

Страны, организовавшие программы по скринингу, могут адаптировать эти программы по мониторингу влияния вакцинации на предраковые поражения. Страны, использующие тесты на ВПЧ в рамках скрининга или последующее наблюдение за случаями цитологических отклонений от нормы, могут использовать эпиднадзор за персистирующей папилломавирусной инфекцией среди женщин более старшего возраста, которые ассоциируются с предраковыми нарушениями. Страны, которые ведут регистры онкологических больных, должны решить, следует ли включить в систему обычно осуществляемого эпиднадзора за инвазивным раком эпиднадзор за предраковыми нарушениями шейки матки. Там, где таких программ нет, возможно, имеет смысл использовать программы дозорного эпиднадзора в ограниченных географических зонах. В случае отсутствия национальных данных можно использовать данные соседних стран, где осуществляются подобные программы.

Очевидно, что независимо от того, какая программа мониторинга будет действовать в стране, координация с программами по борьбе с раком будет важной для осуществления мониторинга результатов вакцинации и оценки влияния вакцинации в сравнении с другими вмешательствами, например скринингом.

## **Потребление вакцины**

Для мониторинга правильности реализации и прогресса программы с целью определения, насколько адекватно вакцинировано целевое население, используются индикаторы процесса. Они включают:

- показатель уровня охвата прививками: процент целевого населения, получившего три дозы вакцины;
- показатель недопривитости: процент целевого населения, получившего меньше, чем три дозы вакцины.

Эти индикаторы необходимо добавить в национальные информационные системы иммунизации, большинство из которых не имеют систему мониторинга охвата подростков тремя дозами вакцин.

## **Эпиднадзор за болезнью**

### **Эффективность вакцинации**

Индикаторы результативности используются для мониторинга эффективности программы. Цель оценки эффективности – установить, достигла ли вакцинация своих

целей по снижению распространенности персистентной инфекции, вызванной типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, снижению числа предраковых поражений шейки матки, вызванных типами ВПЧ, входящих в состав вакцины, и, в конечном счете, снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Возможными индикаторами являются следующие<sup>12</sup>:

- *Типо-специфическая пораженность и распространенность ВПЧ.* Для измерения данного индикатора необходимы типоспецифичные тесты для определения ВПЧ. Эти тесты не проводятся в плановом порядке, но могут быть проведены в рамках клинических исследований среди отобранных «дозорных» групп вакцинированного населения и контрольных групп. Если тесты на определение ВПЧ не проводятся в стране на регулярной основе, лабораториям может потребоваться дополнительное оборудование, а персонал должен пройти обучение. Лабораторная сеть ВОЗ по ВПЧ создает потенциал для определения ВПЧ во всех регионах, включая лаборатории в Европе для разработки стандартных реагентов и оперативных процедур для проведения стандартного тестирования по определению ВПЧ.
- *Заболеваемость предраковыми нарушениями шейки матки.* Как указывалось выше, эти данные можно получить с помощью организованных национальных или дозорных программ по скринингу. Этот индикатор самый надежный, если охват, методы тестирования, возраст для первичного скрининга и интервалы между скрининговыми обследованиями остаются постоянными. Однако этот индикатор может оказаться трудным для интерпретации, если вакцинированное население прошло первичный скрининг позднее или проходило его реже, чем не вакцинированное население, поскольку некоторые эксперты предлагают сделать вакцинацию более экономически эффективной стратегией по профилактике.
- *Процент женщин, пролеченных по поводу предраковых поражений, от числа женщин, прошедших скрининг.* Этот индикатор может использоваться для мониторинга преинвазивного заболевания в программах «скрининг и лечение», которые основаны на методах визуального осмотра и не осуществляют мониторинг заболеваемости предраковыми поражениями, цитологических или патологически подтвержденными. Этот индикатор, однако, в значительной степени зависит от возможностей системы проводить лечение женщин.
- *Заболеваемость и смертность от инвазивного рака шейки матки.* Мониторинг возрастной заболеваемости и смертности от рака шейки матки в течение времени позволяет проводить мониторинг результатов среди вакцинированных когорт населения и сравнить их с данными по не вакцинированным когортам. Эти показатели могут быть получены из национальной системы регистрации онкологических заболеваний или, при отсутствии такой системы, из национальных информационных систем и программы мониторинга (например, число случаев, выявленных при обращении в стационары). Хотя создание систем регистрации раковых заболеваний в странах, где они отсутствуют, может быть и сложным, там, где ресурсы позволяют, их создание должно поощряться. Они особенно ценны для мониторинга раковых заболеваний, которые можно предотвратить, а именно рака

---

<sup>12</sup> Индикаторы, сформулированные экспертами во время консультации ВОЗ/ЮНФПА по программам охраны сексуального и репродуктивного здоровья и ВПЧ вакцинам, Монтрё, 14–16 марта 2006 г.

шейки матки, форм рака, вызванных табакокурением, заболеваемость которыми может быть значительно снижена в результате профилактических мероприятий.

### **Мониторинг безопасности и поствакцинальных побочных проявлений**

Страны, внедряющие вакцину против ВПЧ, должны проводить активный мониторинг результатов клинических испытаний, спонсируемых производителями вакцин, которые продолжают мониторинг безопасности вакцин, включая долгосрочные испытания в Скандинавских странах, которые оценивают заболеваемость хроническими болезнями среди вакцинированных, аутоиммунными заболеваниями или гинекологическими нарушениями среди не вакцинированного населения, болезнями, которые могут впервые проявиться у подростков, такими как рассеянный склероз, тиреоидит, диабет и нарушения менструального цикла (76).

Другим важным источником является постмаркетинговый эпиднадзор за побочными проявлениями в Европе в рамках системы ЕМЕА. Если страны собирают базовую информацию по этим состояниям в целевых группах для вакцинации (в возрасте 9-25 лет) до внедрения вакцин, это поможет выделить проявления, обусловленные вакциной, среди проявлений, не имеющих отношения к вакцинации и обычно наблюдающихся в этом возрасте. Также было бы полезно получить информацию об одновременном введении вакцин или употреблении медикаментов, обычно применяемых в этом возрасте, включая контрацептивы, чтобы помочь выделить состояния, имеющие отношение к вакцинам против ВПЧ, среди состояний, обусловленных одновременным введением вакцин или медикаментов.

Хотя вакцины против ВПЧ не рекомендуются для введения беременным женщинам и девочкам, некоторые из них забеременеют в течение шестимесячного периода вакцинации или вскоре после вакцинации. Безопасность вакцинированных женщин, которые становятся беременными, вызывает особую озабоченность и это подвергается мониторингу Европейскими контрольными органами. Включение в системы эпиднадзора за поствакцинальными побочными проявлениями данных о беременности и ее сроках позволит оценивать безопасность вакцинации при беременности.

Все страны, где вакцина внедрена, должны создать систему отчетности по поствакцинальным побочным проявлениям, как важную часть системы программы мониторинга (если возможно). Такие системы должны иметь потенциал для расследования случаев ППП и оповещать о любых тревожных случаях медицинских работников и население.

Приложение 1

РЕКОМЕНДАЦИИ<sup>a</sup> И СТАТУС ФИНАНСИРОВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ ВАКЦИН  
 ПРОТИВ ВПЧ  
 НА 1 НОЯБРЯ 2007 ГОДА

Страна	Рекомендация			Финансирование	
	Дата объявления	Рекомендовавший комитет	Целевая группа населения	Дата объявления	Тип финансирования
Австрия	20/2/2007	Высший Совет по здравоохранению Австрии, Комитет по вакцинации	Девочки в возрасте 12 лет	–	Государственное финансирование иммунизации всех девочек в возрасте 12 лет; все остальные сами оплачивают вакцинацию
Бельгия	11/5/2007	Высший совет по здравоохранению	Девочки в возрасте 10-13 лет.  Факультативная наверстывающая вакцинация подростков женского пола (девственниц) и молодых женщин в возрасте 14-26 лет может быть предложена врачом	9/1/2007	Частичное финансирование из фондов медицинского страхования, в основном во Фландрии.  Возмещение за общую наверстывающую вакцинацию детей в возрасте 12-15 лет, включая возрастные когорты девочек
Дания <sup>b</sup>	9/10/2007	Национальный совет по здравоохранению	Вакцинация всех девочек в возрасте 12 лет.  Наверстывающая вакцинация девочек в возрасте 13-15 лет	–	Вакцина должна предлагаться через Национальную программу иммунизации детей
Франция	9/3/2007	Технический комитет по вакцинации и Совет по общественному здравоохранению	Девочки в возрасте 14 лет.  Наверстывающая вакцинация женщин в возрасте 15-23 лет, до начала или в первый год половой жизни	17/10/2006	Возмещение тремя частными страховыми компаниями 65% расходов на вакцинацию. Министерство здравоохранения объявило о внесении в список для возмещения с июля 2007 года
Германия	26/3/2007	Комитет по вакцинации при	Девочки в возрасте 12-17	Возмещение из фондов по	Должен быть одобрен

Страна	Рекомендация			Финансирование	
	Дата объявления	Рекомендовавший комитет	Целевая группа населения	Дата объявления	Тип финансирования
		Институте Роберта Коха	лет до начала половой жизни	заболеваниям с декабря 2006 года.  Решение Федерального комитета по медицинской помощи, 22 июня 2007 г.  Ожидается, что одобрение Министерства вступит в силу в ближайшее время	Министерством здравоохранения и официально опубликован, расходы на все профилактические вакцинации, рекомендованные Специальным комитетом по вакцинации, включая против ВПЧ, будут обязательно возмещены медицинским страхованием.  С декабря 2006 года 39 фондов по заболеваниям начали возмещение затрат до рекомендаций (в порядке исключения).  Более 65% (82 миллиона) рынка Германии в рамках возрастных групп для вакцины Gardasil возмещают вакцинацию против ВПЧ из фондов по заболеваниям.  С 1 октября в соответствии с публикацией в официальном журнале все фонды по заболеваниям будут возмещать расходы по вакцинации против ВПЧ.
Греция	19/10/2007	Национальный комитет по вакцинации	Вакцинация девочек в возрасте 12–15 лет.  Наверстывающая вакцинация лиц женского пола в возрасте 15–26		

Страна	Рекомендация			Финансирование	
	Дата объявления	Рекомендовавший комитет	Целевая группа населения	Дата объявления	Тип финансирования
			лет		
Италия	11/1/2007	Высший медицинский совет, Министерство здравоохранения	<p>Девочки в возрасте 12 лет. Наверстывающая вакцинация женщин в возрасте 25-26 лет.</p> <p>Потенциальная третья когорта женского населения в возрасте 13–24 лет</p>	28/2/2007	<p>Правительство будет финансировать приобретение вакцины Gardasil в рамках бесплатной программы вакцинации всех девочек в возрасте 12 лет.</p> <p>Местная регистрация и возмещение расходов для этой группы.</p> <p>Отсутствие ограничений для назначений врача. Для населения она еще не включена в программу вакцинации, вакцина Gardasil будет в продаже в аптеках за деньги покупателей по рецептам</p>
Лихтенштейн				10/7/2007	<p>Вакцинация девочек и молодых женщин в возрасте до 26 лет будет обязательна и возмещаться компаниями медицинского страхования.</p> <p>Возмещение затрат для женщин в возрасте старше 26 лет требует специального обоснования врачом общей практики</p>
Люксембург	27/2/2007	Высший совет по гигиене	<p>Все девочки в возрасте 11-12 лет. Наверстывающая вакцинация девочек в возрасте 13–18</p>	–	–

Страна	Рекомендация			Финансирование	
	Дата объявления	Рекомендовавший комитет	Целевая группа населения	Дата объявления	Тип финансирования
			лет		
Нидерланды	–	–	–	декабрь 2006	Четыре частные страховые компании возмещают 100% стоимости Gardasil для 0.5–1 миллиона девочек и молодых женщин в возрасте 9-26 лет и мальчиков в возрасте 9-15 лет
Норвегия	12/4/2007	Норвежский институт общественного здравоохранения	Все девочки в возрасте 11-12 лет и наверстывающая вакцинация для девочек в возрасте до 16 лет.  Вакцинация других групп должна проводиться по индивидуальным показаниям	–	Вопросы финансирования должны быть определены
Испания	26/9/2007	Комиссия по общественному здравоохранению, одобрено межтерриториальным советом 11 октября	Одна когорта девочек в возрасте 11-14 лет.	26/9/2007	Будет включена в календарь прививок национальной системы по охране здоровья не позднее 2010 года
Швеция	–	Фармацевтический совет Швеции	Вакцинация девочек в возрасте 13–17 лет	9/5/2007	Возмещение расходов на вакцинацию против рака шейки матки для девочек в возрасте 13–17 лет (частный рынок) (доплата родителями в размере около 15 %)
Швейцария	18/6/2007	Федеральная комиссия по вакцинации	Девочки в возрасте 11-14 лет.  Наверстывающая вакцинация девочек в возрасте 15–19 лет (в течение 5 лет).  Вакцинация	–	Решение о возмещении будет принято в конце 2007 года.

Страна	Рекомендация			Финансирование	
	Дата объявления	Рекомендовавший комитет	Целевая группа населения	Дата объявления	Тип финансирования
			женщин в возрасте 20 лет и старше в индивидуальном порядке		
Соединенное Королевство	2/7/2007	Совместный комитет по вакцинации и иммунизации	Девочки в возрасте 12–13 лет. Наверстывающая вакцинация девочек в возрасте до 18 лет	2/7/2007	Открытое финансирование

*Примечание:* Португалия в настоящее время находится в процессе подготовки рекомендаций. Решение о плановой вакцинации возрастной группы 12-16 лет будет принято Технической комиссией по вакцинам в конце ноября.

<sup>a</sup> Кроме Соединенного Королевства рекомендации касаются Gardasil, так как вакцина Cervarix только недавно появилась на рынке и страны еще не имели времени для того, чтобы адаптировать свои рекомендации.

<sup>b</sup> В Рекомендации Дании четко указано, что четырехвалентная вакцина также должна использоваться для защиты от кондиломы.



## Литература

1. Broutet N, Lazdane G. *Preparing for the introduction of HPV vaccines. Policy and programme guidance for countries*, 1st ed. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/RHR/06.11).
2. Initiative for Vaccine Research. *Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals*, 1st ed. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IVB/07.05).
3. Expanded Programme on Immunization. *Vaccine. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/IVB/05.18, [http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777\\_screen.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf), accessed 6 March 2008).
4. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*, 1st ed. Geneva, World Health Organization, 2006.
5. International Agency for Research on Cancer. *Cervix cancer screening*. Lyons, IARC Press, 2005 (IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10).
6. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1996, 1288(2):55–78.
7. Walboomers JM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999, 189(1):12–19.
8. Hobbs CG et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*, 2006, 31(4):259–266.
9. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S11–S25.
10. *National cancer control programmes*, 1st ed. Geneva, World Health Organization, 2002.
11. Sasienu P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the United Kingdom audit of screening histories. *British Journal of Cancer*, 2003, 89(1):88–93.
12. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal*, 1986, 293:659–664.
13. Cuzick J et al. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S90–S97.
14. Bleeker MC et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002, 47(3):351–357.
15. Hogewoning CJ et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *International Journal of Cancer*, 2003, 107(5):811–816.
16. Hippelainen MI et al. Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. *Sexually Transmitted Diseases*, 1994, 21(5):272–279.
17. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002, 29(11):725–735.
18. Winer RL et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(25):2645–2654.
19. Saslow D et al. American Cancer Society Guideline for HPV Vaccine Use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2007, 57(1):6–28.
20. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. *Human papillomavirus and cervical cancer. Europe. Summary report*. Geneva, World Health Organization, 2007.
21. Fenton KA et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Lancet*, 2001, 358(9296):1851–1854.
22. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HIV-6/11 disease. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S35–S41.
23. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its

- implication for screening policies. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)* 1986, 293(6548):659–664.
24. Lynge E, Madsen M, Engholm G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Research*, 1989, 49(8):2157–2160.
  25. Sigurdsson K. Cervical cancer screening-effectiveness and implications of HPV vaccines in Iceland. *Entre Nous*, 2007, 64:16–18.
  26. Nieminen P et al. Organised versus spontaneous pap-smear screening for cervical cancer, a case control study. *International Journal of Cancer*, 1999, 83:55–58.
  27. Coleman D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *European Journal of Cancer*, 1993, 29A(Suppl. 4):1–38.
  28. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Globocan CancerBase No. 5, version 2.0. Lyons, IARC Press, 2002 (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>, accessed 26 March 2008).
  29. Quinn M et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *British Journal of Medicine*, 1999, 318(7188):904–908.
  30. Rebolj M et al. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *International Journal of Cancer*, 2007, 120(4):806–812.
  31. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official Journal of the European Union*, L 327/34, 16 December 2003 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF>, accessed 6 March 2008).
  32. Arbyn M et al. The burden of cervical cancer in south-east Europe at the beginning of the 21st century. *Collegium Antropologicum*, 2007, 31(Suppl. 2):7–10.
  33. *European public assessment report (EPAR). Gardasil*. London, European Medicines Agency, 2006 (EMEA/H/C/703) (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en1.pdf>, accessed 27 February 2008).
  34. GlaxoSmithKline. *Cervarix, GSK's cervical cancer vaccine, approved in Europe*. Press release, 24 September 2007 ([http://www.gsk.com/media/pressreleases/2007/2007\\_09\\_24\\_GSK1117.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2007/2007_09_24_GSK1117.htm), accessed 27 February 2008).
  35. Zhou J et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*, 1991, 185(1):251–257.
  36. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and the L2 capsid proteins. *Journal of Virology*, 1993, 67(1):315–322.
  37. Cutts FT et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85(9):649–732.
  38. Villa LL 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. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(5):271–278.
  39. Villa LL et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*, 2006, 24(27–28):5571–5583.
  40. Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95(11):1459–1466.
  41. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(19):1915–1927.
  42. Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(19):1928–1943.
  43. Block SL et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*, 2006, 118(5):2135–2145.
  44. Reisinger KS et al. Safety and persistent immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26(3):201–209.

45. Harper DM et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9447):1757–1765.
46. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, 367(9518):1247–1255.
47. Paavonen J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9580):2161–2170.
48. Schwarz TF. An AS04-containing HPV 16/18 vaccines for prevention of cervical cancer is immunogenic and well tolerated in women 15–55 years old. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(18S):1008 (abstract).
49. Smith JF et al. *Antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. Prague, 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 September 2006* (abstract).
50. Koutsky LA et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(21):1645–1651.
51. Mao C et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 2006, 107(1):18–27.
52. Markowitz L et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 56(RR-2).
53. Center for Biologics Evaluation and Research. *Product approval information. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) vaccine, recombinant. Gardasil, Merck & Co, Inc. Rockville MD, U.S. Food and Drug Administration, 2007* (<http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>, accessed 6 March 2008).
54. Newall A et al. Cost-effectiveness analyses of HPV vaccination. *Lancet*, 2007, 7:289–296.
55. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 2007, 13(1):28–41.
56. Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3(5):e138.
57. French KM et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006, 94(Suppl. 1):95–105.
58. *Økonomisk evaluering av human papillomavirus (HPV)-vaksinasjon i Norge [Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Norway]*. Oslo, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2007 (Report No. 12, in English) ([http://www.kunnskapscenteret.no/filer/rapport\\_0712\\_HPVDel2.pdf](http://www.kunnskapscenteret.no/filer/rapport_0712_HPVDel2.pdf), accessed 6 March 2008).
59. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006, 94(Suppl. 1):95–105.
60. Garnett GP et al. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S178–S186.
61. Kane MA et al. Chapter 15. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S132–S139.
62. Clifford GM et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2003, 88(1):63–73.
63. Clifford GM et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2003, 89(1):101–105.
64. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Journal of Clinical Virology*, 2007, 38(3):189–197.
65. Wright TC et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):251–261.
66. Anttila A. Cervical cancer screening is effective. The Finnish experience. *Entre Nous*, 2007, 64:25–27.

67. Rasmussen P. *PATH and Digene partner to bring HPV testing for cervical cancer to developing countries*. Seattle, PATH, 2004 (<http://www.path.org/news/pr-040216.php>, accessed 27 February 2008).
68. Zimet GD et al. Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):201–209.
69. Woodhall SC et al. Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation: a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40(5):466–469.
70. Brabin L et al. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine*, 2006, 24(16):3087–3094.
71. Brabin L, Roberts SA, Kitchener HC. A semi-qualitative study of attitudes to vaccinating adolescents against human papillomavirus without parental consent. *BMC Public Health*, 2007, 7:20.
72. Wright TC et al. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S122–S131.
73. Kaddar M, Lydon P, Levine R. Financial challenges of immunization: a look at GAVI. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82(9):697–702.
74. Lehtinen M et al. Enrolment of 22 000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *International Journal of STD and AIDS*, 2006, 17(8):517–521.
75. Lehtinen M et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. *International Journal of STD and AIDS*, 2006, 17(4):237–246.
76. Lehtinen M et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine*, 2006, 24 (Suppl. 3):S233–S241.