



Ирена Дигол*, Михаил Стратила*, Родика Комендант** ***

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА:
ИММУНОГЕННОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ.**

* МСПУ Институт матери и ребенка. Центр репродуктивного здоровья и медицинской генетики

** Кафедра акушерства и гинекологии Университета медицины и фармации «Н. Тестимицану»

*** Обучающий центр по репродуктивному здоровью Республики Молдова

SUMMARY

**PROPHYLACTIC VACCINES AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS:
IMMUNOGENICITY, EFFICACY, SAFETY AND DURATION OF PROTECTION**

The article provides systematic data that shows the prevalence of cervical cancer in the world, and also demonstrates the role of oncogenic types of human papilloma virus and, therefore, the need to take measures to prevent infection. The existing vaccines are analyzed, the data about the history of their origin is provided as well as vaccines testing results and their effectiveness and validity period. The special attention is paid to synthesis of the available information about possible side effects and safety of vaccines.

REZUMAT

**VACCINURI PROFILACTICE CONTRA VIRUSULUI PAPILOMA UMAN:
IMUNOGENITATE, EFICACITATE, DURATA PROTECȚIEI ȘI SIGURANȚĂ.**

Articolul oferă date sistematice ce arată incidența cancerului de col uterin în lumea și arată, de asemenea, rolul ce aparține tipurilor oncogene de virusul papilloma uman și, prin urmare, necesitatea unor măsuri pentru a preveni infecția. Sunt examinate vaccinurile existente, se manifestă originea lor, rezultatele testărilor, precum și eficiența și perioada de valabilitate. O atenție deosebită este acordată sintezării informațiilor disponibile despre efectele secundare posibile și aspectului de siguranță a vaccinurilor.

По данным Международного Агентства по Изучению Рака (IARC), рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей, 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) и 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется 529 000 новых случаев РШМ, из которых более чем 85% приходится на развивающиеся страны, где РШМ составляет 13% от всех случаев рака у женщин, что практически в 3 раза больше по сравнению с развитыми странами (4,4%) (9).

Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки. Ежегодная смертность от РШМ в мире составляет более 274 000 случаев (3), из которых 88% приходится на развивающиеся страны (9). Согласно прогнозу Всемирной Организации Здравоохране-

ния (ВОЗ), смертность от РШМ может вырасти до 320 000 в 2015 году и до 435 000 в 2030 году (5). Ежегодно в Европе выявляется 60 000 новых случаев РШМ, а смертность составляет 30 000 случаев (9, 2, 19).

Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки базируются на важнейших достижениях в изучении этиологии рака, а именно на установленном факте причинной связи между папилломавирусной инфекцией (ВПЧ) и РШМ (22, 1). Это открытие по своей значимости находится в одном ряду с обнаружением роли табакокурения при раке легкого, а также роли хронической вирусной инфекции при гепатитах В и С в этиологии первичного рака печени. ВПЧ является условным патогеном, а его носительство свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Известно более 200 типов ВПЧ, из них минимум 13 могут вызвать рак шейки матки или имеют отношение к образованию аногенитально-

го или ротоглоточного рака. Согласно накопленным эпидемиологическим сведениям, встречаемость генотипов ВПЧ в здоровых популяциях варьирует в различных этнико-географических регионах и во многом определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими стандартами (22). Распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин различных этнико-географических регионов варьирует от 5% до 40% (6). Несмотря на высокий социально-экономический и образовательный уровень, частота выявления ВПЧ у здоровых жительниц США составляет 26%, а у жительниц Канады - 21,8%. Эти показатели в 1,5-2 раза превышают уровень ВПЧ-инфицированности, отмечаемый в развитых европейских и азиатских странах, таких как Швеция (12,8%), Дания (15,4%), Япония (10,7%) (14). Хотя распространенность генотипов ВПЧ варьирует, 16-й и 18-й типы вируса являются, тем не менее, доминантными онкогенными генотипами во всех территориях (20).

В настоящее время не существует эффективных методов лечения папилломавирусной инфекции как таковой. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Течение аногенитальной ВПЧ-инфекции определяется, в основном, состоянием иммунной системы человека. В результате при естественном течении ВПЧ-инфекции иммунный ответ на вирусные антигены оказывается, как правило, недостаточным для излечения, что возможно обусловлено недостаточной презентацией антигенов вируса. ВПЧ-инфекция не имеет литического характера, что приводит к низкой концентрации свободных вирусных антигенов. Кроме того, отсутствует продукция цитокинов воспаления и не наблюдается местной воспалительной реакции. По мнению I.H. Frazer (1998), оптимальная стратегия лечения аногенитальной ВПЧ-инфекции могла бы включать и потенцирование вирус-специфического иммунного ответа путем усиления местного воспаления и продукции соответствующих цитокинов (7).

Разработанные в настоящее время вакцины против ВПЧ носят профилактический характер, не устраняя существующую инфекцию и не обладают лечебным эффектом при заболеваниях, вызванных ВПЧ (20). Вакцины изготовлены из очищенных структурных белков L1, которые самостоятельно формируют типоспецифические для ВПЧ вирусоподобные частицы (VLP). VLP получают путем суперэкспрессии капсидного белка L2 или его коэкспрессии с белком L1, в результате чего образуются частицы, имитирующие инфекционный вирион. VLP не содержит живых биологических продуктов или вирусных ДНК и, следо-

вательно, не обладает инфекционностью или онкогенностью (22, 20). Механизм, благодаря которому профилактические вакцины индуцируют защиту, определен не полностью, но считается, что он основывается на иммунизации организма VLP, выполняющими роль антигенов с тем, чтобы стимулировать выработку вирус-нейтрализующих антител (3).

На международном рынке широко используются две профилактические вакцины против ВПЧ: четырехвалентная вакцина «Gardasil» производства компании «Merck&Co» и двухвалентная «Cervarix» («GlaxoSmithKline»). Четырехвалентная вакцина, впервые лицензированная в 2006 году для применения среди лиц женского пола в возрасте 9-45 лет, содержит VLP типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 и произведена с использованием дрожжевого субстрата. Вакцина предназначена для профилактики предраковых поражений и рака шейки матки, предраковых поражений и рака влагалища и наружных половых органов и аногенитальных кондилом у женщин, в некоторых странах - для профилактики аногенитальных кондилом у мужчин.

Двухвалентная вакцина «Cervarix» лицензирована в 2007 году для лиц женского пола в возрасте 10-55 лет, содержит VLP 16-го и 18-го типов ВПЧ. К 2009 году она была лицензирована более чем в 100 странах мира, включая 27 стран Европейского Союза, а также США (11,8). Вакцина произведена с использованием новой системы экспрессии бакуловируса в клетки *Trichoplusia ni*. Вакцина предназначена для профилактики предраковых поражений и РШМ. Применение вакцины среди лиц мужского пола не рассматривалось. Обе вакцины предназначены для введения женщинам до начала половой жизни, то есть до того, как они могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Четырехвалентная вакцина вводится 3 раза, вторая и третья доза вводятся через 2 месяца и 6 месяцев после первой. Двухвалентная вакцина тоже вводится три раза, вторая и третья дозы вводятся через месяц и через шесть месяцев после первой дозы (20, 13). Основная цель профилактических вакцин - это создание стойкого иммунитета для предотвращения заражения определенными типами ВПЧ и развития патологий, обусловленных соответствующими типами вируса, которую можно достичь, комбинируя антиген, то есть вирусоподобную частицу, с адъювантом. Кроме различия в вирусоподобных частицах, обе вакцины в своей формуле имеют разные адъюванты: «Gardasil» - аморфный гидрофосфат алюминия, «Cervarix» - систему AS04, содержащую гидроксид алюминия и 3-О-дезацил-4 монофосфолипида А. Эти адъюванты включены для того, чтобы усилить иммунный ответ, то есть пролонгировать его как можно дольше при наличии небольшого

количества антигена, а также они могут влиять на тип и длительность ответов (10, 17).

Поскольку иммунологические взаимосвязи защитного механизма вакцины не известны, для оценки результатов клинических испытаний эффективности вакцин контрольные органы приняли решение использовать цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН) 2 или 3 (ЦИН 2-3) и аденокарциному *in situ* для женщин в возрасте 15-25 лет для двухвалентной и 15-26 лет для четырехвалентной вакцины. Также для оценки эффективности четырехвалентной вакцины использовались диагнозы аногенитальных кондилом, интраэпителиальной неоплазии влагалища и наружных половых органов у женщин. Использование инвазивного РШМ как индикатора испытаний сопровождается определенными сложностями, так как его развитие может произойти через десятилетия после появления ВПЧ, а предраковые изменения развиваются после инфицирования ВПЧ в течение 5 лет. Кроме того, использование РШМ как индикатора при подобных исследованиях недопустимо по этическим причинам (20). Рандомизированные двойные слепые испытания II и III фазы для двух вакцин («Gardasil» - FUTURE I, II, 2007; «Cervarix» - PATRICIA, 2007) доказали, что обе эти вакцины эффективны почти в 100% случаев для предотвращения типов ВПЧ-инфекций, представленных в вакцинах, и предраковых поражений шейки матки высокой степени риска, ассоциированных с типами ВПЧ, включенными в вакцины, для серонегативных женщин и тех, у кого отсутствовали ДНК ВПЧ на момент проведения исследования (10, 17, 18). Эффективность профилактической четырехвалентной вакцины от вульварных и вагинальных поражений также высока (16). Комбинированные анализы трех рандомизированных клинических испытаний, в которых участвовали 18 174 женщины в возрасте от 16 до 26 лет, доказали, что вакцина на 100% эффективна против интраэпителиальной неоплазии вульвы 2, 3 (ВИН-2-3) или интраэпителиальной неоплазии влагалища 2, 3 (ВаИН-2-3). Важно отметить, что ни «Gardasil», ни «Cervarix» не обладают лечебным эффектом, то есть не ускоряют очищение организма от вируса, не приводят к прогрессии в рак шейки матки. Так женщины, у которых была цервикальная интраэпителиальная неоплазия на момент начала исследования любой степени тяжести, связанной с ВПЧ-6, 11, 16 и/или 18 типами, не излечивались от нее в течение трех лет после введения трех доз вакцины «Gardasil», также не увеличивалось количество ЦИН-2,3, превышающее число в плацебо-группе (17). Также у исследуемых женщин, у которых присутствовали 16/18 типы ВПЧ к моменту вакцинации «Cervarix», не наблюдалось очищение от ВПЧ 16, 18 типов или ускорение развития

ЦИН-2,3 в течение двенадцати месяцев после вакцинации (17).

При использовании обеих вакцин практически все девочки-подростки и молодые женщины, не подвергшиеся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцинах, вырабатывали антитела на эти антигены после введения трех доз вакцины (20). Полученные данные показали, что пик уровня антител наблюдается после введения третьей дозы - на седьмом месяце (20). Концентрация антител в плазме крови значима для поддержания вакциноиндуцируемой защиты, поскольку они доставляются на поверхность слизистой оболочки посредством механизмов трансудации антител в цервикальную слизь (ЦВС), в отличие от антител, индуцированных естественным путем, которые обнаруживаются в ЦВС (10). Кроме того, уровень антител, индуцированных вакцинацией, значительно выше обнаруженных уровней при естественной инфекции. Обе вакцины формируют хорошую иммунологическую память: так было продемонстрировано, что при назначении ревакцинирующей дозы «Gardasil», вновь индуцируются высокие титры антител (10).

Средние геометрические титры (GMT) сывороточных антител после вакцинации среди подростков в возрасте от 10 до 15 лет были значительно выше, чем у женщин старшего возраста (16-23 лет для четырехвалентной вакцины и 15-25 лет для двухвалентной вакцины), серо- и ПЦР-негативных относительно типов ВПЧ, представленных в вакцинах (20, 17, 10).

Результаты исследований «Gardasil» показали, что титры антител к ВПЧ-6, 11, 18 для 9-12-летних девочек, серо- и ПЦР-негативных к ВПЧ-6, 11, 16, 18 типам, были примерно в два раза ниже через 38-50 месяцев после вакцинации, чем у 16-26-летних серопозитивных, ПЦР-негативных женщин (17). При этом титры антител для ВПЧ-16 типа были примерно одинаковы для девочек 9-12 лет и серопозитивных, ПЦР-негативных молодых женщин 16-26 лет. Эти результаты являются прекрасным научным доказательством успеха вакцинации молодых женщин (17).

Малочисленные, но статистически значимые данные показали, что, несмотря на серопозитивный статус к 16 и 18 типам ВПЧ и при отсутствии активной формы инфекции ВПЧ-16, 18 типов ко времени вакцинации, сохраняется 100-процентная эффективность по предотвращению возникновения ЦИН 2+ (ЦИН 2-3, аденокарцинома *in situ*) для обеих вакцин (17). Высокая эффективность у серопозитивных женщин без активной инфекции важна при вакцинации девушек, учитывая, что примерно 10% девочек без активной инфекции являются серопозитивными к 10-ти годам, по крайней мере к ВПЧ-16, по неизвестным причинам (17).

Более чем 98% женщин, вакцинированных данными вакцинами подвергаются сероконверсии к каждому ВПЧ-типу, представленному в вакцинах (17).

Было показано, что титры антител для ВПЧ-16, индуцированные «Cervarix» и «Gardasil», через семь месяцев после 3-х разовой вакцинации превышает в 124 раза и 104 раза уровень антител, вырабатываемых естественным путем, соответственно. При этом для «Cervarix» средний геометрический титр антител остается в 11-13 раз, а после «Gardasil» более, чем в 10 раз выше уровня антител после натурального инфицирования ВПЧ, на протяжении 6,4 и 5 лет, соответственно (17). Титр нейтрализующих антител к ВПЧ-18 после назначения «Cervarix» и «Gardasil», достигает пикового значения на седьмой месяц после начала вакцинации, а именно в 107 и 27 раз соответственно, превышая уровень антител после натуральной инфекции, затем снижается до 5 раз и удерживается в течение 6,4 лет для «Cervarix», при этом для «Gardasil» возвращается к уровню титра антител после натуральной инфекции через 18 месяцев и остается таковым в течение 5 лет (17). В случае «Gardasil», ответ антител к 6-му и 11-му типам ВПЧ также достигает пика на седьмой месяц, превышая уровень антител после натурального инфицирования в 11 и 7 раз соответственно, однако через 18 месяцев снижается практически до уровня естественно индуцированных. В случае с 6-м типом ВПЧ этот показатель сохраняется до 5 лет, а для 11-го типа ВПЧ опускается даже несколько ниже (17). Таким образом, было продемонстрировано, что через семь месяцев после введения «Cervarix» вырабатываемые титры антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов были в 3,7 и 7,3 раза выше по сравнению с такими же данными для «Gardasil». Как было сказано раньше, антитела против ВПЧ в цервикальном секрете играют центральную роль в защите от ВПЧ, поэтому представляют интерес данные о том, что соотношение титра антител в плазме крови к их титру в цервикальном секрете для «Cervarix» в 3 раза выше по сравнению с «Gardasil» (17).

Наличие иммуносупрессии у пациенток, связанной либо с приемом препаратов или ВИЧ-инфекцией, не является противопоказанием для назначения «Gardasil» или «Cervarix», тем не менее GMTs ниже для всех 4 типов ВПЧ среди этого контингента, по сравнению с контрольной группой (3, 16).

Анализ экономической эффективности показал, что продолжительность действия вакцин против ВПЧ должна быть по меньшей мере 15 лет и более, в противном случае рак шейки матки не будет предотвращен, а лишь отложен (17). Результаты II фазы исследований продемонстрировали продолжительность действия вакцин «Cervarix» и

«Gardasil», которое составляет 6,4 и 5 лет соответственно. В настоящее время уже показана продолжительность защиты вакцины «Cervarix» до 8,4 лет, но для обеих вакцин исследования продолжаются (17).

Обе вакцины продемонстрировали определенную степень перекрестной защиты от других типов, связанных с ВПЧ-16 и -18, которые также ассоциированы с цервикальными неоплазиями, что способствует увеличению эффективности профилактики цервикальных неоплазий. Это относится к типам ВПЧ-45, -31 и -33, которые являются следующими после 16 и 18 типов наиболее преобладающими типами в мире, связанными как с плоскоклеточным раком, так и с аденокарциномой (16). При этом «Cervarix» обеспечивает перекрестную защиту от типов ВПЧ-31, -33, -45 (17), а «Gardasil» - от ВПЧ-31. Учитывая прямую и перекрестную защиту вакцин от ВПЧ, было показано, что «Cervarix» может снизить частоту плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки на 81%, а «Gardasil» - на 73% (17). Результаты исследований показали, что использование как «Cervarix», так и «Gardasil» привело к снижению количества направлений на кольпоскопию по поводу атипичных результатов цитологических мазков на 26% и 20% соответственно, в течение 3-х лет после вакцинации (17). Благодаря перекрестной защите вакцин от ВПЧ, «Cervarix» может предотвратить через 3 года выполнение эксцизий шейки матки на 69%, а «Gardasil» - на 42% (17, 11, 13). В США частота петлевой электрохирургической эксцизий шейки матки в настоящее время составляет 500 на 100 000 обследованных женщин, при этом при универсальном охвате вакцинацией это число могло быть снижено до 155 на 100 000 женщин (17).

Оценка безопасности является приоритетом во всех фазах клинических исследований вакцин. В ходе наблюдения за 158 девочками 10-14 лет и 1123 девочками 9-15 лет, получившими в течение одного года 3 дозы вакцины «Cervarix» и «Gardasil» соответственно, в течение первых 5-7 дней после вакцинации в области инъекции были отмечены следующие местные проявления: болезненные ощущения у 75-80%, эритемы - у 20-35%, припухлости - у 20-30%. Среди женщин 16-26 лет наблюдалась такая же частота побочных симптомов (17). В исследовании с подростками и молодыми женщинами наиболее частыми системными побочными симптомами являлись: миалгии, артралгии, головная боль, повышение температуры и желудочно-кишечные симптомы (17). В США функционирует система отчета по неблагоприятным событиям после вакцинации (VAERS), которая получает информацию в виде отчетов обо всех возможных побочных реакциях, возникающих

после вакцинации, далее данные анализируются Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарств (FDA) и Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC).

Серьезными побочными реакциями являются реакции, которые сопровождаются госпитализацией, потерей трудоспособности, инвалидностью, врожденными аномалиями развития или смертельным исходом. По данным VAERS, с момента лицензирования до 31 мая 2010 г. в США было сделано свыше 29,5 миллионов доз «Gardasil», за этот же период было сообщено о 16 140 побочных реакциях, которые в 92% случаях классифицированы от слабых до умеренных, а 8% были отмечены как серьезные побочные реакции. Относительно вакцины «Cervarix», VAERS предоставил данные лишь о трех побочных реакциях в США с момента начала там вакцинации, которые не расценивались как серьезные (4). Из серьезных побочных реакциях были сообщения о появлении синдрома Джулиана-Барре, который характеризуется развитием мышечной слабости, однако на сегодняшний день нет доказательств, что частота развития синдрома после вакцинации достоверно выше, чем в общей популяции, не получивших вакцину (17, 12).

Анафилактический шок, по данным Австралийской национальной программы вакцинации, встречался редко, в 2,6 случаях на 100 000 доз (17). Нет доказательств, подтверждающих риск развития обморока после введения вакцины, но наблюдения, проведенные в постлицензионный период, подтверждают, что среди вакцинированных подростков возрастает число обмороков, в связи с чем, согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо обеспечить наблюдение за вакцинированными в течение 15 минут после введения вакцины (20). Имеются некоторые сообщения о повышенном образовании тромбов среди лиц, получивших вакцину, однако в ходе анализа было отмечено, что большинство из них имели повышенный риск образования тромбов в связи с приемом гормональных контрацептивов. (17, 4). VAERS предоставил информацию о 53-х случаях смерти в США за период с момента лицензирования вакцины по 2010 год, однако в результате проведения медицинской экспертизы не было выявлено причинной связи между смертельным исходом и вакцинацией. Причины смерти в этих случаях имели место из-за применения запрещенных лекарственных препаратов, сахарного диабета, сердечной недостаточности (4). Постоянно изучаются все побочные реакции, возникающие после вакцинации обеими вакцинами. Основываясь на этих данных, CDC и FDA продолжают считать «Gardasil» безопасной вакциной для использования и рекомендуют ее для девочек и молодых женщин 11-12 и 13-

26 лет для профилактики от ВПЧ (4). Также Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ (ГККБВ) в 2007 г пришел к выводу, что обе вакцины безопасны и рекомендуются для применения (20). ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации, при условии, что профилактика РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ является приоритетом для общественного здравоохранения; внедрение вакцины выполнимо с точки зрения программы иммунизации; устойчивое финансирование может быть обеспечено и будет принята во внимание экономическая эффективность стратегий вакцинации в стране или регионе. Вакцины против ВПЧ наиболее эффективны среди женщин, не подвергшихся воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, поэтому основную целевую группу для вакцинации следует отбирать на основании данных о возрасте начала половой жизни. Основной (первичной) целевой группой будут девочки в возрасте от 9-10 до 13 лет (20). Вакцинация вторичной целевой группы (14-26 лет), представленной девочками-подростками старшего возраста и молодыми женщинами, рекомендуется, если она выполнима, экономически эффективна, не отвлекает ресурсы, предназначенные для вакцинации первичной целевой группы или для эффективных программ по скринингу на РШМ, а также если значительная часть вторичной целевой группы не подвергалась вероятному воздействию типов ВПЧ, содержащихся в вакцине. Вакцинация мужчин против ВПЧ не рекомендуется, так как реализация стратегий, позволяющих обеспечить высокий уровень охвата прививками (более 70%) в первичной целевой группе девочек-подростков младшего возраста, будет более экономически эффективной в плане снижения заболеваемости РШМ, чем вакцинация мужчин (20). Модели оценки результатов и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ показывают, что программы, обеспечивающие высокий уровень охвата прививками среди девочек-подростков младшего возраста (более 70%), могут значительно снизить затраты, связанные со скринингом на рак шейки матки, последующим наблюдением и тестированием по поводу патологических поражений, а также с диагностикой и лечением предраковых поражений и рака шейки матки (11). Также можно ожидать значительного снижения заболеваемости менее распространенных видов рака влагалища, наружных половых органов, ануса, головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ 16 и 18 (20). Действительно, исследования, основанные на регистрах случаев рака в Финляндии и Швеции доказали, что женщины, которым проводили лечение ЦИН, имеют высокий риск развития других аногенитальных типов рака

в течение 10-20 лет после начальной диагностики ЦИН, что свидетельствует об общности этиологического фактора, и таким образом, о возможной важности профилактической вакцины против ВПЧ и для профилактики онкологических заболеваний данной локализации (10). Вакцинация против ВПЧ является важным подходом по профилактике, и она не подразумевает отмены программы скрининга, так как другие типы ВПЧ, кроме 16 и 18, являются причиной развития 30% всех случаев рака шейки матки. В связи с этим цитологический скрининг остается основным подходом вторичной профилактики рака, а прошедшие вакцинацию должны следовать программе скрининга, в противном случае заболеваемость РШМ может возрасти.

Литература:

1. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. Et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J.Clin. Pathol.*-2002.-Vol.55.-P.244-265.
2. Castellsaque X, S. de Sanjose et al. HPV and Cervical cancer in the World 2007 Report. *Vaccine*. 2007. Vol. 25 Suppl. 3, 1 Nov.2007
3. Cervarix Product Information, GlaxoSmithKline. http://www.gsk.com.au/products_vaccines_detail.aspx?view=122
4. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf; accessed April 2009).
5. *Entre Nous*, No 64, 2007
6. Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer// *J.Nat. Cancer Inst.*-1999.-Vol.91.-P.506-511.
7. Frazer I.H. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Australas. J. Dermatol.*, 1998, Vol.39, Suppl.1, P.5-7.
8. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007.
9. GLOBOCAN 2008 (IARC), Section of Cancer Information
10. Harper D. M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2009.8(12):1663-1679

11. Modelling study suggests Cervarix could reduce cervical cancer cases by up to 92% in Europe depending on country-specific data. 21st European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Antwerp, Belgium, 2010.

12. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), May 28, 2010/59(20);626-629

13. Newsletter on Human Papillomavirus, N 14, 2008. www.hpv.today.com

14. Richardson H., Franco E., Pintos J. et al. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infection in Montreal University students// *Sex. Transm. Dis.*-2000.-Vol.27.-P.79-86.

15. Rolon P.A., Smith J.S., Munoz N. et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay// *Int.J.Cancer*-2000. Vol.85.-P.486-491.

16. Roteli-Martins CM, P Naud et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV+16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Follow-up to 8.4 years. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Nice, France. 4-8 May 2010.

17. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 (a);356:1915-27.

18. The Glaxo SmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*(2009) (Epub ahead of print).

19. The New York State Department of Health. Inform. For a Health New York.; Women's Health: Hysterectomy. Accessed on 27 April 2010

20. Weekly epidemiological record., No. 15, 2009, 84, 117-132 <http://www.who.int/wer>

21. Дигол И.А. Факторы риска инфицирования шейки матки онкогенными типами вируса папилломы человека. Диссертация на соискание научной степени доктора медицины. Кишинев, 2005, стр. 31-32.

22. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. *Практическая онкология*. Т.3, №3, -2002.