

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ ИНФЕКЦИИ ВАКЦИНОЙ ГАРДАСИЛ У ДЕВОЧЕК 9–14 ЛЕТ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

С.М. Харит¹, А.В. Рудакова¹, А.С. Симаходский², Л.К. Чернова²

¹ Научно исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург;

² Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Experience of realization of the pilot project on vaccination against HPV infection by Gardasil of girls in St.-Petersburg

S.M. Kharit¹, A.V. Rudakova¹, A.S. Simahodskij², L.K. Chernova²

¹Scientific research institute of children's infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

²Committee on public health services of the government of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg

Введение

Достижения современной медицины показали, что большая часть патологии человека обусловлена инфекционной этиологией. Это позволило создать инновационные профилактические вакцины, благодаря которым сегодня вакцинопрофилактика не только обеспечивает эпидемиологическое благополучие, но и позволяет решать стратегические задачи, реализовать программы по снижению смертности, улучшению качества жизни и демографическому развитию. Это в полной мере относится к заболеваниям, связанным с вирусами папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время доказано существование высокоонкогенных штаммов ВПЧ, приводящих к развитию рака шейки матки, аденокарциномы, раков других локализаций, и низкоонкогенных, ответственных за генитальные кондиломы, папилломатоз гортани [1]. Оказалось, что в разных регионах мира до 70% всех случаев рака шейки матки, 90% всех случаев ВПЧ-ассоциированного рака вульвы, влагалища, аногенитальной области связано с 16 и 18 типами вирусов, а 90–100% всех случаев аногенитальных кондилом – с 6 и 11 типами ВПЧ [2, 3]. Учитывая всеобщую распространенность, высокий уровень заболеваемости и смертности, Всемирная организация здравоохранения в 2010 г. внесла вакцинацию против ВПЧ в рекомендуемый календарь прививок, приравняв ее к профилактике коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, пневмококковой и гемофильной полиинфекции. На сентябрь 2012 г. ВПЧ-вакцинация введена в национальные программы в 44 странах, причем в 39 – за счет государственного финансирования. В настоящее время в мире зарегистрировано 2 вакцины против ВПЧ-инфекции – Гардасил® (МСД Фармасьютикалс), который защищает от всех заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов, и Церварикс (ГлаксоСмитКляйн) для профилактики поражений, обусловленных 16 и 18 типами. Эффективность вакцин по выработке специфических антител и предупреждению предраковых заболеваний продемонстрирована многочисленными клиническими исследованиями, безопасность подтверждена и при постмаркетинговом наблюдении [3–5]. Ожидать популяционных данных по снижению частоты рака шейки матки в

настоящее время рано, расчеты показывают, что эффект программы отсрочен на 10–15 лет, но уже получены данные по популяционной эффективности четырехвалентной вакцины Гардасил по снижению частоты генитальных кондилом (Австралия, США, Швеция, Германия и др.). В Австралии программа массовой иммунизации началась в 2007 г. Охват вакцинацией составил около 70%. Уже через год отмечалось снижение заболеваемости генитальными кондиломами на 25%, к концу 2009 г. – на 59%, к концу 2010 г. – на 73%, а в 2011 г. (через 4 года после начала плановой вакцинации) – практически полное исчезновение генитальных кондилом (как у вакцинированных, так и у невакцинированных). Уменьшилась на 28% и частота генитальных кондилом среди гетеросексуальных мужчин молодого возраста, что говорит о возможном популяционном эффекте иммунизации. В одном из штатов Австралии показано также снижение частоты предраковых поражений шейки матки на 38% среди девушек младше 18 лет к 2009 г. [6–9]. В США вакцинация против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов входит в Национальный календарь с 2006 г. За период 2007–2009 гг. снижение частоты генитальных кондилом у женщин младше 21 года, вне зависимости от вакцинального статуса, составило 19,4% при охвате вакцинацией менее 30% [10]. В двух международных исследованиях была продемонстрирована эффективность квадριвалентной вакцины у женщин, уже лечившихся по поводу генитальных кондилом и цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Показано, что риск рецидива предраковых состояний на 64,9% меньше у привитых [11].

В Российской Федерации РШИМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин до 45 лет и 1-е – по количеству потерянных лет жизни. Результаты впервые проведенного в РФ эпидемиологического исследования показали, что распространенность аногенитальных кондилом у мужчин и женщин 18–60 лет составляет 9,2%. Максимальные показатели распространенности отмечаются у женщин 18–24 лет (14,5%) и у мужчин 30–34 лет (12,1%) [13]. Вакцинация против ВПЧ-инфекции в нашей стране проводится в рамках дополнительных программ в отдельных регионах. Включение профилактики ВПЧ в национальный кален-

дарь прививок планируется в 2015 г., однако МЗ РФ считает необходимым до этого накопить и обобщить опыт по реализации программ в регионах, оценить отечественные данные по безопасности, эффективности и возможным проблемам при осуществлении массовой иммунизации.

Цель исследования – проанализировать эффективность организации и возникающие проблемы при реализации вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции; оценить безопасность иммунизации и предотвращенный экономический ущерб от внедрения программы вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции на примере пилотного проекта в г. Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

В 2010–2011 гг. проведена программа иммунизации против ВПЧ инфекции 3000 девочек-подростков в возрасте 9–14 лет. Прививки осуществляли в рамках пилотного проекта вакциной Гардасил, 9000 доз которой были предоставлены КЗ СПб в качестве благотворительной помощи ООО «Альянс-телексРус» и компанией ЗАО «Р-Фарм», при поддержке производителя вакцины ГАРДАСИЛ компании MSD. В соответствии с распоряжением КЗ СПб, были определены контингенты для вакцинации – дети из малообеспеченных и социально не защищенных семей.

Вакцина была направлена на районные склады, откуда распределялась в поликлиники. В городе 75 детских поликлиник, каждая из которых получила практически одинаковое количество вакцины на вакцинацию 35–45 девочек, в среднем – 40 девочек-подростков в поликлинике, т.е. 120 доз вакцины на выполнение трехкратной иммунизации.

Иммунизация осуществлялась как в поликлинике, так и в ряде случаев в школе. Учет вакцины в поликлиниках велся по стандартным принципам, ежемесячно отчет о сделанных прививках и остатке вакцины направлялся в отдел охраны материнства и детства КЗ СПб.

В ходе осуществления программы оценивали безопасность иммунизации и проблемы, возникающие в ходе ее выполнения. Для оценки реактогенности вакцины был проведен выборочный анализ данных анамнеза и течения поствакцинального периода у 779 привитых, представленный врачами детских поликлиник города №№ 1, 5, 24 (к.м.н. О.Л. Воронина), № 19 (Н.В. Савенкова), № 39 (А.В. Шуляк), № 44 (И.С. Прохорова), № % Кронштадт (Г.И. Криницкая), №74 (Е.А. Борисенко), № 63 (И.М. Старикова), Петродворцовый район (Л.Л. Амелина).

Для оценки предотвращенного экономического ущерба использовали результаты эпидемиологических исследований по РФ. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. Анализ осуществлен на период дожития когорты, состоящей из 3000 13-летних девочек. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2012 г. Анализ осуществлялся без дисконтирования величины затрат и учета инфляции.

Результаты и обсуждение

Для реализации программы было издано распоряжение комитета по здравоохранению, в соответствии с которым в районе и поликлиниках выделены ответственные

врачи. До начала иммунизации проведены 2 совещания для врачей кабинетов иммунопрофилактики поликлиник (КИП) и заведующих детских поликлиник г. Санкт-Петербурга. На этих совещаниях обсуждена следующая тематика:

1. ВПЧ-инфекция и ее роль в развитии доброкачественных и злокачественных генитальных заболеваний у женщин и мужчин.
2. Вакцины против ВПЧ-инфекции – их эффективность, безопасность, схемы применения.
3. Вакцина Гардасил, схема применения, возможность сочетанного введения с вакцинами календаря прививок.
4. Контингенты вакцинируемых, система учета, отчетности по данной вакцине, доставка, хранение вакцины, необходимость проведения собраний с объяснениями сути программы, необходимости вакцинации в каждом ЛПУ.
5. Принципы работы с родителями и девочками-подростками по проблеме ВПЧ-инфекции и вакцинации, пользы – риска прививок.

В каждом районе проведены конференции в поликлиниках для всех сотрудников по разъяснению сути вакцинации и опасности инфекции, в каждой школе, где осуществляли прививки – родительское собрание, совещание для учителей. Важность формирования адекватного восприятия программ профилактики ВПЧ-инфекции отмечается во всем мире [12]. Комитет по здравоохранению осуществлял ежемесячный мониторинг реализации программы. При реализации программы была проведена коррекция привитых по возрасту, так как основным принципом отбора был социальный статус. В соответствии с инструкцией к препарату Гардасил вакцинированы были девочки из малообеспеченных семей, начиная с 9 лет. Распределение привитых по возрасту представлено в таблице 1. Анализ течения поствакцинального периода проведен выборочно в нескольких районах города при наблюдении районными иммунологами за 779 привитыми. Оценка анамнеза этих детей показала, что 11,9% имели различные хронические заболевания и состояли на диспансерном учете у различных специалистов (табл. 2). У 88,1% хронической патологии не отмечено.

Таблица 1

Возрастная структура девочек, привитых в рамках программы вакцинации Гардасилом в Санкт-Петербурге

Возраст привитых девочек	Абс. %
9 лет – 9 лет 11 мес. 29 дней	42 1,4
10 лет – 10 лет 11 мес. 29 дней	126 4,2
11 лет – 11 лет 11 мес. 29 дней	333 11,1
12 лет – 12 лет 11 мес. 29 дней	885 29,5
13 лет – 13 лет 11 мес. 29 дней	777 25,9
14 лет – 14 лет 11 мес. 29 дней	837 27,9

Вне зависимости от наличия или отсутствия хронических фоновых заболеваний большинство привитых перенесли вакцинацию бессимптомно (табл. 3). Жалобы на недомогание, боли в животе, повышение температуры, не превышающее 38,0°C, отмечались при опросе менее чем у 1% привитых. Местные реакции возникли у 35 че-

ловек (4,5%), преимущественно в виде болей в руке. Особое внимание уделялось выявлению синкопальных состояний, так как в литературе описано развитие этих состояний у привитых вакцинами против ВПЧ-инфекции. Не только ни у одной из 779 девочек не было таких проявлений, но и в целом ни у одной из 3000 привитых при применении 9000 доз вакцины не было синкопальных состояний. Таким образом, было подтверждено, что вакцина высоко безопасна. Заболели ОРЗ после прививки 5 человек (0,64%).

Таблица 2

Характеристика состояния здоровья 779 девочек, привитых Гардасилом

Состояние здоровья привитых	Число детей
Без хронических заболеваний	687
Аллергия (атопический дерматит/ бронхиальная астма)	21
Хроническая гастропатология	24
Болезни сердца	2
Болезни почек	6
Неврологическая патология	5
Патология глаз	7
Патология костно-мышечной системы	26
БЛД в анамнезе без ДН	1
Всего	779

Таблица 3

Клинические проявления, зарегистрированные в поствакцинальном периоде

Клинические симптомы поствакцинальных	Вакцинация			
	B1	B2	B3	Всего (абс./%)
Лихорадка до 38°C	1			1 / 0,13
Головная боль		1		1 / 0,13
Недомогание		3		3 / 0,39
Боли в животе	1	1		2 / 0,26
Боли в руке	7	8	2	17 / 2,18
Боль в месте инъекции		6	5	11 / 1,41
Гиперемия (до 2,0 см)	3	3	1	7 / 0,89
Заболели ОРЗ после прививки	2	1	2	5 / 0,64

При реализации программы врачи КИП и врачи школьных отделений встретились с рядом вопросов о сути прививки и самом заболевании:

- Как давно используется вакцина?
- Зачем делать эту прививку?
- Почему этой прививки нет в национальном календаре?

- Почему прививают только девочек?
- Почему предлагают прививки не всем?
- Какая степень защиты и длительность защиты?
- Правда ли, что вакцинация влияет на репродукцию?

Отказы от прививок были единичными, к окончанию программы, напротив, были просьбы от родителей и девочек о вакцинации. Лучшим средством разрешения сомнений и возражений оказались личные беседы врача с родителями и ребенком вместе, а также школьные родительские собрания с выступлением врачей перед родителями и детьми.

Фармакоэкономический анализ показал, что затраты системы здравоохранения на терапию рака шейки матки, дисплазии шейки матки и аногенитальных кондилом за весь период предстоящей жизни нынешних 13-летних девочек при отсутствии вакцинации составят 62,4 млн руб. (без дисконтирования). Непрямые затраты, обусловленные преждевременной смертью пациенток трудоспособного возраста и выплатами по больничным листкам, составят при отсутствии вакцинации 66,6 млн руб. (без дисконтирования).

При моделировании предполагали, что при вакцинации тремя дозами риск возникновения остроконечных кондилом снижается на 82,8%, дисплазии шейки матки – на 36%, рака шейки матки – на 70%. Затраты системы здравоохранения на терапию при вакцинации снизятся до 11,1 млн руб., непрямые затраты – до 23,4 млн руб.

Общий объем затрат вследствие заболеваний, обусловленных ВПЧ, составит для когорты в 3000 девочек при отсутствии вакцинации 129,0 млн руб., а при вакцинации – 34,5 млн руб.

Таким образом, снижение бремени заболеваний, обусловленных ВПЧ, составит для когорты в 3000 девочек 94,5 млн руб.

Увеличение охвата вакцинацией соответствующей возрастной когорты до 70% (11 тыс. девочек в год) приведет к увеличению предотвращенных затрат, обусловленных ВПЧ, до 346,5 млн руб. Однако для более углубленного анализа необходим учет данных об эффективности вакцины в российской популяции. Кроме того, при реализации государственных, а не благотворительных программ вакцинации, необходимо учитывать и затраты на вакцинацию. Такой анализ возможен с применением фармакоэкономической модели и является перспективным продолжением начатой научной работы.

Заключение

Проведение программы подтвердило, что вакцина Гардасил высоко безопасна, может прививаться детям с различным состоянием здоровья, совместно с вакцинами национального календаря прививок.

Перед проведением массовой иммунизации необходимы дополнительные образовательные семинары для медицинских работников и работников системы образования. При проведении массовой кампании необходимо подключение социальной рекламы, наличие консультаций и ответов по программе на сайте КЗ, представление краткой печатной информации вакцинирующимся и их родителям.

Работа с родителями и детьми упрощается, вакцинация осуществляется достаточно легко, отказы практически отсутствуют при правильной организации и по-

нимании медицинскими работниками разного уровня и педагогами необходимости прививок и опасности ВПЧ-инфекции.

Прогнозируемый предотвращаемый экономический ущерб у провакцинированных в 2011 г. (3000 девочек) может составить 94,5 млн руб. (за весь период дожития). При расширении программы вакцинопрофилактики величина предотвращенного ущерба увеличивается.

Литература

1. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. Weekly epidemiological record. – 10 APRIL 2009, 84th YEAR. – V. 15, № 84. – P. 117–132.
2. Report of the meeting on HPV Vaccine Coverage and Impact Monitoring 16–17 November 2009 Geneva, Switzerland. Ordering code: WHO/IVB/10.05 May 2010, www.who.int/vaccines-documents/
3. The Immunological Basis for Immunization Series Module 19: Human papillomavirus infection. World Health Organization 2010, Printed in May 2011.
4. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials The Future II Study Group. www.thelancet.com – 2007. – V. 369. – June 2. – P. 1861–1868.
5. Slade, B.A. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine / B.A. Slade [et al.] // JAMA. – August 19, 2009. – V. 302, № 7. – P. 750–757.
6. Fairley, C.K. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women / C.K. Fairley [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2009. – № 85. – P. 499–502.
7. Donovan, B. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data / B. Donovan [et al.] // infection.thelancet.com. – 2011. – V. 2. – P. 131–137.
8. Read, T.R.H.. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme / T.R.H. Read [et al.] // Sex Transm. Infect. – 2011. – doi:10.1136/sextrans-2011-050234 group.bmj.com on October 6, 2011 – Published by sti.bmj.com Downloaded from group.bmj.com
9. Brotherton, J.M.L. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study / J.M.L. Brotherton [et al.] // thelancet.com. – 2011. – V. 377. – June 18. – P. 2085–2092.
10. Bauer, H. Evidence of hpv vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2009 / H. Bauer, G. Wright, J. Chow // Sex Transm. Infect. – July 2011. – V. 87, Suppl 1. – P. 25–26.
11. Joura, E.A. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data / E.A. Joura [et al.] // BMJ. – 2012. – V. 344. – e1401 doi: 10.1136/bmj.e1401 (Published 27 March 2012).
12. Rothman, S.M. Marketing HPV Vaccine Implications for Adolescent Heal and Medical Professionalism / S.M. Rothman, D.J. Rothman // JAMA. – August 19, 2009. – V. 302, № 7. – P. 781–786.
13. Гомберг, М.А. Распространенность аногенитальных бородавок в клинической практике специалистов в РФ / М.А. Гомберг, В.Н. Прилепская // Всероссийский форум «Мать и дитя», 2012.