УДК 618.146-006.6+612.017.1

С. Амиреев, Ж.Б. Бейсенбинова, Л.Ж. Темирбаева, М.М. Итеминова
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ежегодно в мире регистрируется более 750 тысяч новых случаев ВПЧ-ассоциированных раков и 32 миллиона случая аногенитальных бородавок. Против ВПЧ наиболее надежной мерой профилактики является вакцинация. По рекомендации ВОЗ, должны быть включены в национальные календари всех стран мира. В 16 странах из 86 стран вакцинация против ВПЧ внедрили в Национальный календарь. Для снижения заболеваемости карциномой шейки матки, охват вакцинацией должен быть не менее 90 процентов. Вакцинацию против карциномы шейки матки в Республике Казахстан планируется на 2021 год.
Ключевые слова: *опухолеродные вирусы, рак матки и печени, вакцинопрофилактика, оценка эффективности*

Официальные данные ВОЗ по заболеваемости, распространенности и смертности карциномы шейки матки (РШМ), обусловленные ВПЧ, свидетельствуют важность данной патологии для общественного здравоохранения и диктуют принятия адекватных лечебных и профилактических мер.

В настоящее время никто не сомневается, что вакцинация является одной из самых эффективных мер защиты от многих инфекционных заболеваний. ВОЗ считает, что карцинома шейки матки является актуальной проблемой общественного здравоохранения. В мае 2018 года генеральный директор ВОЗ призвал его принять глобальные меры по элиминации. Генеральный директор подчеркнул важность обеспечения планового охвата всех девочек-подростков вакцинацией против ВПЧ и эффективного лечения инвазивных форм карциномы, включая скрининг, раннюю диагностику и предраковые поражения, а также паллиативную помощь женщинам в возрасте от 30 до 60 лет каждые 5 лет. Все эти меры предусматривают реализацию стратегии всеобщего охвата услугами здравоохранения. Для реализации всего этого необходима дополнительная политическая поддержка. Рекомендовано включить вакцинацию девочек-подростков против ВПЧ - инфекции в национальные программы иммунизации.

Если человек не прошел специальное скрининговое обследование, в большинстве случаев инфекция остается не обнаруженной из-за отсутствия клинических проявлений. По этой причине онкогенный тип вируса долго сохраняется в организме человека в персистентном состоянии.

Несколько стран Европейского региона в числе первых в мире начали иммунизацию против ВПЧ, и в настоящее время вакцинация девочек в возрасте 9-14 лет вошла в календарь профилактических прививок в 37 из 53 стран региона. Показатели охвата вакциной в каждой стране разные. В одних странах более 90% целевой группы, в других из-за определенных трудностей этот показатель не превышает 20%. Около 80% людей, не получивших вакцинацию, заражаются одним или несколькими типами вируса в течение своей жизни.

Прежде чем перейти к вопросам разработки вакцин против ВПЧ, необходимо остановиться некоторым иммунологическим особенностям этой инфекции. У большинства инфицированных ВПЧ лиц сравнительно быстро развивается элиминация вируса, обусловленная клеточным звеном иммунитета (цитотоксическими лимфоцитами и Т хелперами) [1, 2]. Однако это не снижает риск реинфицирования, так как во входных воротах ВПЧ в целом успешно защищены от иммунного реагирования при естественном инфицировании вследствие того, что они проходят свой цикл развития в эпителиальных клетках без виремии и воспаления, а также из-за того, что некоторые вирусные белки вызывают локальную иммунодепрессию. Так, вирусные белки Е6 и Е7 ингибируют толлоподобные рецепторы, что, в свою очередь, негативно влияют на выработку интерферона, на интерферон независимый сигнальной путь и снижение миграционной активности клеток Лангерганса [3, 4, 5]. Поэтому иммунная система не предотвращает длительную персистенцию ВПЧ [3], являющуюся главным условием развития КШМ и рака других локализаций [6, 7, 8]. В результате этих особенностей при естественном инфицировании КПЧ у 50% женщин не вырабатываются антитела [9, 10], а у остальных женщин антитела выявляются в низких титрах, не гарантируюших защиту от повторного инфицирования или реактивации ВПЧ [10 - 12].

Специфическая защита организма вакциной против наиболее онкогенных типов ВПЧ нацелена на предупреждение ключевого для взаимодействия вируса и человека этапа – инфицирования клеток базального эпителия [13], без которого не могут развиваться все последующие стадии персистирования и онкоперерождение. Основным принципом разработки вакцин против ВПЧ является обеспечение активного специфического иммунного ответа и выраженной транссудации специфических антител в цервикально–вагинальные секреты – ко входным воротам инфекции и месту присоединения вируса к эпителиоцитам [14]. Для достижения этой цели иммуногены должны содержать эпитопы ВПЧ, обеспечивающие его прикрепление к плоскому эпителию цервикального канала или других участков аногенитальной области. Это обеспечивается искусственно полученными вирусоподобными частицами, (без ДНК вируса и поэтому эти папилломавирусные частицы безопасны), полностью моделирующими капсид ВПЧ. Они морфологически и антигенно неотличимы от нативного вируса и содержат такое же количество молекул LI, собранных в пентамерные структуры. Такой иммуноген активирует механизмы не только приобретенного (адаптивного), но и врожденного иммунитета. Это достигается выбором используемого в вакцине адъюванта (алюминия гидроксифосфатсульфат в 4-х валентной вакцине Гардасил и более активной смеси алюминия гидроксида и 3–0–деацилированного-4-монофосфориллипида-А в вакцине Церварикс). Эти вакцины индуцируют выработку антител, реагирующих как с вирусоподобной частицей, так и с нативным вирусом [15, 16]. Благодаря этим качествам указанные вакцины, в отличие от ответа на вирус при естественном инфицировании, способны эффективно предупреждать возникновения ЦИН2, ЦИН3 и аденокарциномы ВПЧ in situ, вызванных HPV высокоонкогенных типов 16 и 18 (Церварикс) [16, 17]. Квардивалентная вакцина (Гардасил) эффективна и

прототипов 6, 11 ВПЧ предупреждает не только аденокарциному, но и еще образования кондилом в половых органах женщин [18 - 20]. Применяемые оба адъюванта усиливают иммунный ответ; соединения алюминия – Al $(OH)_3$ или Al $(PO)_4$ -депонируют иммуноген (белок LI) в месте его введения, тем самым привлекая иммуноциты к формирующемуся очагу воспаления. Отметим, что в вакцине Церварикс и в вакцине против вирусного гепатита В содержится специально созданий адъювант, (помимо Al $(PO)_4$ еще монофосфориллипид А, полученный из S. monisotae), который способствует формированию более стойкого в течение длительного периода времени иммунного ответа по антителам и по формированию В–клеточной памяти [21-23].

Многочисленные контролируемые исследования обеих вакцин показали высокую эффективность против персистенции вируса и, соответственно, против различных онкозаболеваний, вызываемых вакцинными типами ВПЧ. Проведенный нами совместно с кафедрой математического и компьютерного моделирования Казахского Национального Университета им. Аль-Фараби в 2012 – 2014 гг. исследования на модели вакцины против гепатита В и папилломавирусной инфекции (Гардасил и Церварикс) показал прямую зависимость эффективности вакцинации и уровнем охвата прививкой. Установлено, что чем больше процент охвата вакцинированных, тем больше защищенных от этих инфекций и даже среди непривтых контингентов, благодаря формированию коллективного иммунитета и резкому снижению источников возбудителя инфекции [24]. Такие же результаты получены Theiler R.N., Farr S., Karons J.C соавт. [25].

По расчетам Sanders C. D., Taira A.V. вакцинация всех 12–летних девочек в США позволит на протяжении их жизни предотвратить более 1,3 млн смертей от РШМ и произойдет сокращение заболеваемости на 61.8% [26]. Дополнительная вакцинация мальчиков добавит еще 2,2% снижение заболеваемости [27].

Для оценки потенциальной длительности защиты от вакцинных ВПЧ разработаны различные математические модели, учитывающие результаты менее длительного мониторинга эффективности существующих ВПЧ вакцин [28, 29] . Прогноз позволяет рассчитывать на более длительный срок защиты, чем установленный в реальных испытаниях иммунологической и клинической эффективности на момент разработки математических моделей. Модель по оценке экономической эффективности двух сравниваемых вакцин позволила Jit M, Chapman R., Hughes O. et al. [30]

прийти к следующим заключениям: Гардасил имеет преимущество перед Церварикс по затратам на охрану здоровья, но Церварикс имеет преимущество в предупреждении смерти от рака. Ясно, что обе вакцины высокоэффективны против персистенции и соответственно – против различных онкологических заболеваний, вызываемых вакцинными типами ВПЧ [31 - 39].

Еще один важный момент – максимальный профилактический эффект вакцинации достигается при иммунизации до сексуального дебюта, так как основной путь инфицирования папилломавирусами - половой. Предшествующая до вакцинации инфекция ВПЧ типами 16 и/или 18 не предотвращает и практически не снижает риск заражения в сравнение с контрольной группой, ранее иммунизированной вакциной Церварикс [30, 40]. В этой связи возникает вопрос: может ли иммунный ответ, созданный прививкой, защищать от реинфицирования теми же типами (например, 16 и 18 типы), включенными в состав использованных вакцин? Такие исследования проведены и установлены, что вакцинация женщин 24–25 лет, хотя менее эффективна, чем вакцинация подростков (до инфицирования), но защищает значительную часть привитых лиц [41, 42]. Поэтому для защиты молодых женщин от реинфицирования вакцинными типами ВПЧ, возможно, окажется целесообразным расширить целевые группы: наряду с подростками до сексуального дебюта можно было бы более широко иммунизировать и взрослых, по крайной мере – молодых женщин. Такой вопрос нами поставлен на заседании консультативного Комитета по иммунизации при МЗ и СР РК. В настоящее время расширен возраст прививаемых девочек–подростков до 15 лет. В перспективе мы будем рассматривать вопрос о более широком охвате вакцинацией молодых женщин и мужчин [34, 35, 37, 38].

Кроме ВПЧ типов 16 и 18 включенные в состав коммерческих вакцин возможен риск инфицирования другими типами вирусов, обладающими сильными онкогенными свойствами. В этой связи возникает необходимость расширения пейзажа входящих в вакцины других типов ВПЧ. Такая работа продолжается в США фирмой Merk & Co. Проводятся последние этапы испытания 9–ти валентной вакцины Гардасил, куда включены дополнительно к 16, 18 и 6, 11 типам, еще 5 (45, 31, 33, 35, 52) сильно онкогенные типы ВПЧ. При применении на практике такой поливалентной вакцины существенно уменьшится риск инфицирования людей ВПЧ [40].

Ряд авторов во главе Gupta S.K. [27, 43] предложили альтернативный подход к поиску потенциально оправданных типов ВПЧ, как кандидатов для включения их в состав вакцин, основанной на определении эпитопов структурно консервативных участков пептидов, ответственных за развитие СД4+ и СД8 + ответов на вирусы.

В опубликованном нами ранее обзоре, посвященный вопросам вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции, обращено внимание на еще один важный аспект, касающийся взглядов антивакцинально настроенных лиц, как правило, любителей сенсации любой ценой (даже ценой здоровья и жизни многих людей) и абсолютно некомпетентных по данной проблематике. К сожалению, эти лица с такими инсиниуациями, не предлагая ничего путного для предупреждения возникновения инфекции и ее последствии, лишь демагогически выступают против всех видов иммунизации. Определенная часть населения, не владеющие реальной научной и практической информацией о пользе вакцинации, отказываются от плановой прививки, не понимая того, что будет упущен момент предотвращения заболевания инфекциями и возникновения опухолей. Подобные взгляды возникают и в других, даже развитых странах (США, Великобритания, Австралия), где уровень понимания значения ВПЧ –инфекции и роли вакцинации в предотвращении рака шейки матки и рака различной локализации оказался разной [44].

Мы видим негативное влияние отказа от плановой вакцинации на примере роста заболеваемости корью в 2013-2015 гг в Республике Казахстан и ряде других стран, включая развитые Европейские государства, когда заболели преимущественно не привитые люди, поддавшиеся антивакцинальным пропагандам. Так, в Казахстане благодаря плановой вакцинации было достигнуто резкое снижение заболеваемости до 0,02 на 100 тыс населения в 2010 г, а в 2013-2015 гг зарегистрированы вспышки этой инфекции именно среди лиц, отказавшихся от вакцинации.

В пользу вакцинации приведем ещё один пример – вакцинация детей против вирусного гепатита В способствовала резкому снижению заболеваемости не только детей (например, в РК ни один привитой ребенок не заболел), но и

взрослых (результат высокого коллективного иммунитета), а также уменьшению гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленный этим вирусом [40]. Такого же мнения придерживаются Cuzick I., Castanon. A. Sasiem. P [41]. Они считают специфическую профилактику ВПЧ, вызывающий РШМ и опухоли других локализаций, нужно осуществлять обязательно и сейчас. Опыт предупреждения этого вида рака является вторым, после гепатоцеллюлярной карциномы, вызванный вирусом гепатита В [14].

Одной из причин отказов от вакцинации является недостаточная информационния работа среди широких слоев населения о необходимости вакцинации, и разъяснение реальной возможности предотвращения не только бессимптомного инфицирования ВПЧ, а важнее всего, во многих случаях развития предраковых стадий инфекции и рака. Также напомним общий вывод сотрудников Национального Института рака США V.V. Sahasrabuddhe и M.E. Sherman: <<… ВПЧ вакцинация становится, видимо, все более важной в глобальном контроле рака шейки матки» [22].

Как уже упомянуто выше, кроме вакцины против ВПЧ в качестве противоракового препарата следует выделить давно применяемую высокоэффективную вакцину против вирусного гепатита В (ВГВ). Она не только защищает от этого типа гепатита человека, но, значительно более важно, обеспечивает иммунопрофилактику первичной гепатоцеллюлярной карциномы [14]. В настоящее время, по оценкам специалистов ВОЗ, использование этой вакцины на гиперэндемичных по ВГВ территориях (Китай и другие государства Юго-Восточной Азии, многие страны Африки) позволит уменьшить число новых случаев рака печени на 70% [102]. В Республике Казахстан после внедрения в практику с 1998 г плановой вакцинации против ВГВ произошло резкое снижение показателя заболеваемости с 25,3 (на 100.тыс насел.) в 1998 г до 0,05 в 2012 г; в 2012-2015 г не регистрировался ни один случай из числа привитых детей [14].

Возникают ряд вопросов, касающихся дальнейшего исследования некоторых аспектов вакцинации против ВПЧ – это длительность поствакцинального иммунитета (установленной к данному моменту 8-9 лет); эффективность перекрестной защиты от невакцинных типов ВПЧ и ее длительность; продолжительность персистирования ВПЧ без клинических проявлений; дифференциация между реинфицированием тем же типом ВПЧ после его элиминации и возможность сохранения ДНК вируса с последующей реактивацией инфекции; возможность расширения целевых групп для вакцинации; необходимость проведения мониторинга после начала массовой вакцинации с целью своевременного выявления возможного вытеснения из популяции вакцинных типов ВПЧ и их смену невакцинными типами, т.е. слежение за возможными изменениями типовой структуры заболеваний, вызванных папилломавирусами, что дает возможность своевременно корректировать типовой состав папилломавирусных вакцин.

Еще один аспект – это используемые в настоящее время вакцинные препараты (Гардасил и Церварикс) разработаны на основе принципиально нового подхода – использования безопасных и высокоиммуногенных вирусоподобных частиц (форма вируса сохранена, но отсутствует ДНК). Этот новаторский принцип в вакцинологии открывает возможность начать разработку не контролируемых, так и уже контролируемых плановой иммунизацией вакцинных препаратов. Эти исследования уже ведутся, о чем были доложены на специальных международных форумах. Так, на конференциях, проведенных 9–12 октября 2012 г. в Испании и 28–30 ноября того же года во Франции, доклады целиком были посвящены технологическим исследованиям по разработке вакцин против ряда заболеваний, таких как рак простаты, Конго – Крымская геморрагическая лихорадка, гепатит С, ВИЧ/СПИД, геморрагические лихорадки Эбола, Ласса, респираторно-цинцитиальная вирусная инфекция, парамиксовирусная инфекция, норовирусная и ротавирусная инфекции, грипп (сезонный и пандемический) и др.

Заключение

Несмотря на редкую заселенность территории среди женщин детородного возраста в РК ежегодно регистрируется в среднем 6500 случаев РШМ (8, 9 на 100 тыс. населения) с показателями высокой летальности 43 %. Специально организованным исследованием определено весьма высокая инфицированность (29%) их. Среди лабораторно обследованных на ВПЧ наиболее часто выявлялись 16, 18, 45, 52 серотипы вируса. При этом доля ВПЧ 16 и 18 типов, ответственных за 70% всех случаев РШМ, составила > 30 %. Сложившаяся угрожающая ситуация по РШМ обусловила незамедлительной организации иммунизации девочек – подростков вакцинами Гардасил и Церварикс против ВПЧ. Данная мера оказалась высокоэффективной, среди привитых за последние годы не выявлены [39] одного случая РШМ. Для дальнейшего повышения эффективности иммунизации в практике следует использовать 9 –ти валентную вакцину вместо Гардасил и Церварикс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Сергиев В.Г., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. - М. Наука, 2006. - 572 б.

2 GlaxoSmithKlince Vaccine HPV – 007 Study GroupSustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine analysis of randomized placebo trial up to 6.4years // Gynecol. Oncol. - 2008. -V.109. – P. 15-21.

3 Stanley M. Immune responses to human papillomavirus // Vaccine. - 2006. - V.24, Suppl.1. – P. 16-22.

4 Hasan U.A., Bates E., Takeshita F. et al. TL90 expression and function is abolished by the cervical cancer –associated human papillomavirus type 16 // J. Immunol. - 2007. - v.178. - P. 3186-3197.

5 Koromilas A.E., Li S., Matlashewski G. et al. Control of interferon signaling in human papillomavirus infection // Cytokine Growth Factor Rev.-2001.-V.12.-P.157-170.

6 Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // New Engl. J. Med.-1998.-V.338.-P.423-428.

7 Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N.et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol.-2002.-V.55.-P.244-265.

8 Richardson H., Kelsall G., Tellier P. Et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infection in female university students // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.-2003.-V.12.-P.485-490.

9 Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P. et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection//J.Infect. Dis. – 2000. – V. 181.-P. 1911-1919.
10 Viscidi R.P., Schiffman M., Hildesheim A. Et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18 or 31 and risk of subsequent HPV infection results from a population based study in Costa Rica // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.-2004.-V.13.-P.324-327.
11 Ho G.Y.F., Studentsov Y., Hall C.B. et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus –like particle //J. Infect.Dis.-2002.-v.186.-P.737-742.
12 Snynder B., Cu-Uvin S. Et al. Human papillomavirus capsid antibody response tu natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women// Cancer Epidemiol. Biomarkers Rev.-2005.-V.14.-P.283-288.
13 Stanley M., Lowy D.R., Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms // Vaccine .-2006.-v.24.-Suppl.3.- P. 106-113.
14 Nardelli-Haefiger D., Wirhner D., Sciller J.T. et al. Specific antibody level at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles // J. Natl. Cancer inst.-2003.-v.95.- P.1128-1137.
15 Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. URL: http:// www. infectagentscancer. com/ content/5/1/19.
16 Stanley M., Pinto L.A., Trimble C. Human papillomavirus vaccines immune responses // Vaccine.-2012.-v.30 (S5).-P.83-87.
17 Human papillomavirus and related cancers in world. Summary report 2009//WHO/ ICO Information Centre (HPV Information Centre). Accessed 16 June 2010.
18 Munoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/18 vaccine on all HPV –associated genital diseases in young women// JNCI.-2010.-v.102.-P.325-339.
19 Joura E.A., Kjaer S.K., Wheeler C.M. et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine// Vaccine.-2008.-V.26.-P.6844-6851.
20 Villa L.L., Prez G., Kjaer S.K., Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high –grade cervical lesions // N. Engl.J.Med.-2007.-v356.-P.1915-1927.
21 Giannini S.L., Hanon E., Moris P. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/ aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // Vaccine. -2006.-v24.-N.33-34.-P.5937-5949.
22 Levie K.,Gjorup I., Skinhoj M. A 2 dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix B in healthy young adults // Scand.J. Infect. Dis.-2002.-v.34.-N.8.-P.610-614.
23 Boland G., Beran J.,Lievens M. et al. safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04// Vaccine.-2004.-v.23.-N.3.-P.316-320.
24 Нажмеденова А.Г., Амиреев С.А. Эпидемиология и профилактика папилломавирусной инфекций. -Алматы: 2014. - 160 с.
25 Theiler R.N., Farr S., Karon J. Et al. High risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus – infected women: risk factors for cervical viral shedding // Obsted. Gynecol.-2010.-v.115.-P.1150-1158.
26 Sanders G.D. Taira A.V. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus Emerg // Infect. Dis. - 2003. - V.9., №1. - P. 37-48.
27 Taira Al.V., Neukermans C.P. Sanders G.D. Evaluating human papillomavirus vaccination programs // Emerg Infect. Dis. - 2004. - V. 10. - P. 1915-1923.
28 Garnett G., Kim J.J., French K. Et al. Chapter 21: modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes // Vaccine. - 2006. - v.24, Suppl.3. - P. 178-186.
29 Van de Velde N., Brisson M., Bolly M.C. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty // Am. J.Epidemiol.-2007. - V.165., №7. - P. 762-775.
30 Moreira E.D., Palefsky J.M., Giuliano A.R., Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral –like-particle vaccine in older adolescents and young adults // Human vaccines. - 2011. - V.7. - P. 768-775.
31 Амиреев С.А., Кусаинова А.Ж., Жаикбаев Н., Жакан Ж.Ж. Оценка использования адаптированной программы по иммунопрофилактике навыков медицинских работников // Журнал Инфектологии. – 2015. – Т.7. – С. 126-134.
32 Әміреев С., Жайыкбаев Н., Муминов Т.А. Қолданыстағы иммунизация. Ұлттық Нұсқаулық (толықтырылған). – Алматы: 2018. - 612 б.
33 Кусаинова А.Ж., Амиреев С.А. Перспективы внедрения вакцинации девочек – подростков против папиломавирусной инфекции в Республике Казахстан // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т.10, №2. – С. 28-36.
34 Кусаинова А.Ж., Амиреев С.А. Обновление Национального календаря прививок Республики Казахстан и обоснование необходимости расширения перечня вакцино-упровляемых инфекций // Вестник Южно – Казахстанской академии. – 2018. - №1. – С. 27 -29.
35 Golozar A., Porras C., Schiffman M. et al. Longitudinal humoral HPV 16/18 vaccination // 28th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. - Puerto Rico, 2012. – P. 27-34.
36 Castellsague X., Munoz N., Pitisuttithum P. et al. End-of-study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6,11,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age // Brit. J.C ancer. – 2011. - v105. - P. 28-37.
37 Munoz N., Manalastas R., Pitisuttithum P. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-25 years: a randomized, double –blind trial // Lancet. – 2009. - Vol 373. - P. 1949-1957.
38 Gupta Sh.K., Srivastava M., Akhoon B.A. et al. In silico accelerated identification of structurally conserved CD8+ и CD4+T-cell epitopes in high-risk HPV types // Infection, Genetics and Evolution. - 2012. - v.12. - P.1513-1518.
39 Marlow L.A.V., Zimet G.D., McCaffery K.J. et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: an international comparison // Vaccine. – 2012. - №4. – P. 25-31.

С. Әміреев, Ж.Б. Бейсенбинова, Л.Ж. Темирбаева, М.М. Итеминова
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

АПВ-ҚОСАРЛАНҒАН АУРУЛАРДЫ ИММУНДЫҚ АЛДЫН АЛУ

Түйін: *Адам папиллома вирустарының (АПВ) әйелдерге жұғу орнында қажетті жағдай болуы, АПВ – ға қарсы вакциналар сипаты, олардың ҚР – дағы тиімділігі, оған және ісіктерге қарсы вакцинамен қамту деңгейіне егілуден бас тарту әсері және алдағы зерттеулер бағыты толық беріледі.*
Түйінді сөздер: *Ісік туғыатын вирустар, жатыр мойыны және бауыр обыры, вакцинапрфилактика, тиімділікті бағалау*

S. Amreyev, Zh.B. Beisenbinova, L.Zh. Temirbayeva, M.M. Iteminova
Asfendiyarov Kazakh National medical university

VACCINATION OF HPV-ASSOCIATED DISEASES

Resume: *Fully given women the necessary condition in place of infection with human papillomavirus (ERW), the nature of the ERW vaccines, their effectiveness in Kazakhstan, refusal of vaccination on the level of coverage and tumors and direction for further research.*
Keywords: *Cancer of the cervix and of the liver, vaktsinoprofilaktika, performance evaluation*