



## Documentul privind poziția OMS față de vaccinurile împotriva papilomavirusului uman (mai 2017)

### Introducere

În conformitate cu mandatul său de îndrumare a statelor-membre în materie de politici de sănătate, OMS publică o serie de documente actualizate cu regularitate privind poziția sa față de vaccinuri sau combinații de vaccinuri împotriva unor maladii cu un puternic impact asupra sănătății publice la nivel internațional. Aceste documente vizează în principal folosirea vaccinurilor în cadrul programelor de imunizare implementate la scară mare. Acestea conțin informații utile de bază referitor la bolile respective și vaccinurile împotriva acestora, pe final prezentând poziția actuală a OMS vis-à-vis de folosirea acestor vaccinuri la nivel global.

Documentele sunt examinate de experți independenți și colaboratorii OMS, fiind ulterior evaluate și aprobate de către Grupul Strategic Consultativ de Experți al OMS (SAGE) privind imunizarea (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Pentru evaluarea sistematică a calității dovezilor existente este aplicată metodologia GRADE. Procesul decizional utilizat de SAGE este redat în tabelul de transpunere a dovezilor în recomandări.<sup>1</sup> Descrierea procedurii urmate la elaborarea documentelor de poziție cu privire la vaccinuri poate fi găsită pe site-ul: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Documentele de poziție sunt destinate folosirii preponderent de către angajații naționali din sfera sănătății publice și coordonatorii programelor de imunizare. Acestea ar putea fi utile, de asemenea, agențiilor de finanțare internaționale, grupurilor consultative privind vaccinarea, producătorilor de vaccinuri, comunității medicale, societății științifice și publicului larg.

Acesta substituie documentul cu privire la poziția OMS față de vaccinurile împotriva bolilor cauzate de papilomavirusul uman (PVU), publicat în 2014.<sup>2</sup> Accentul acestuia este primordial pe prevenirea cancerului de col uterin, însă ține cont și de spectrul mai vast de alte cancere sau afecțiuni ce pot fi prevenite prin vaccinarea anti-PVU. Acesta include cele mai recente realizări în materie de vaccinuri anti-PVU,

<sup>1</sup> Ghidul SAGE privind elaborarea recomandărilor de vaccinare bazate pe dovezi, disponibil pe [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>2</sup> Vezi WER nr.43, 2014, pp. 465–492;

## Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ – май 2017

### Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Методология GRADE была использована для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных»<sup>1</sup>. Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцины можно найти на сайте [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

Справочные документы предназначены для использования в основном национальными работниками сферы здравоохранения и координаторами программ иммунизации. Они также могли бы быть полезны для международных финансовых учреждений, консультативных групп по вакцинации, производителей вакцин, медицинского сообщества, научного сообщества и широкой общественности.

Этот документ заменяет предыдущий документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), опубликованный в 2014 году<sup>2</sup>. Он сфокусирован, прежде всего, на профилактике рака шейки матки, но также рассматривает более широкий спектр онкологических и других заболеваний, которые можно предотвратить путем ВПЧ-вакцинации. Он включает недавние

<sup>1</sup> SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accessed February 2017.

<sup>2</sup> См. No. 43, 2014, pp. 465–492.

inclusiv licențierea vaccinului nonavalent (împotriva a nouă tulpini) și ultimele date privind eficacitatea vaccinurilor, oferind sfaturi privind alegerea vaccinului potrivit. Sunt sugerate noi recomandări privind strategiile de vaccinare axate doar pe fete sau pe fete și băieți, la fel ca și vaccinarea mai multor cohorte de copii.<sup>3</sup> Aceste recomandări au fost puse în discuție de SAGE în octombrie 2016.<sup>4</sup> Dovezile prezentate în cadrul reuniunii SAGE pot fi accesate pe: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

## Context

PVU este cea mai răspândită infecție virală a tractului reproductiv, cauzând o serie de afecțiuni atât la femei, cât și la bărbați, inclusiv leziuni pre-canceroase cu potențial de progresare până la cancer. Deși majoritatea infecțiilor PVU nu se manifestă simptomatic și dispar spontan, infecția persistentă cu PVU ar putea duce la apariția bolii. La femei, infecțiile persistente cu anumite tipuri de PVU (de cele mai dese ori, PVU-16 sau PVU-18) poate determina leziuni pre-canceroase, care, în lipsa tratamentului, pot evolua în cancer cervical.<sup>5</sup> Infecția PVU este asociată, de asemenea, cu cancerul orofaringian și anogenital sau alte afecțiuni la bărbați și femei.

## Epidemiologia infecției PVU și a bolilor asociate PVU

*Prevalența PVU în probele biologice din frotiul cervical la femei:* Datele unei meta-analize sugerează că la nivel global prevalența PVU printre femeile cu rezultate citologice normale constituie estimativ 11,7% (intervalul de încredere de 95% (ÎI) 11,6–11,7%).<sup>6</sup> Prevalența cea mai mare se constată în Africa sub-sahariană (24%; ÎI 95%: 23,1–25,0%), America latină și Caraibe (16,1%; ÎI 95%: 15,8–16,4%), Europa de est (14,2%; ÎI 95%: 14,1–14,4%) și în Asia de sud-est (14%; ÎI 95%: 13,0–15,0). Totuși, la nivel global prevalența PVU în frotiurile cervicale, ajustată în funcție de țări, variază între 1,6% și 41,9%. Prevalența PVU în funcție de vârstă era maximală la persoanele mai tinere (sub 25 ani), cu o prevalență de 21,8% (ÎI 95%: 21,3–22,3%, brută) și 24,0% (ÎI 95%: 23,5–24,5%, ajustată), fiind mai mică la vârstele medii. În America centrală și de sud a fost documentată o creștere a prevalenței la persoanele mai în vârstă (trecurte de 45 ani).<sup>7</sup> În unele țări cu venituri mici din Asia și Africa, prevalența PVU este foarte similară la femeile de toate vârstele.<sup>8</sup> Cele mai răspândite tulpini atestate la nivel global erau tipurile PVU 16 și 18, iar PVU-16 era tipul dominant în toate regiunile. PVU-18 și alte tipuri

dezvoltate, касающиеся ВПЧ-вакцин, включая лицензирование девятивалентной (9-валентной) вакцины, а также последние данные об эффективности вакцин и рекомендации относительно выбора вакцины. Новые рекомендации касаются стратегий по вакцинации, нацеленных только на девочек или на девочек и мальчиков, и вакцинации разных возрастных когорт.<sup>3</sup> Эти рекомендации обсуждались СГКЭ в октябре 2016 года.<sup>4</sup> Данные, представленные на этих совещаниях, могут быть получены на <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en>.

## Общие данные

ВПЧ является одной из наиболее распространенных инфекций репродуктивного тракта и причиной ряда заболеваний как у мужчин, так и у женщин, включая предраковые поражения, которые могут развиваться в рак. Хотя большинство ВПЧ-инфекций не вызывает симптомов и купируется спонтанно, хроническая инфекция, вызванная ВПЧ, может привести к заболеванию. У женщин хроническая инфекция, вызванная специфическими типами ВПЧ (чаще всего типами ВПЧ-16 и ВПЧ-18), может привести к предраковым поражениям, которые, если их не лечить, могут развиваться в рак шейки матки.<sup>5</sup> С ВПЧ также ассоциируют рак ротоглотки и рак аногенитальной области и другие болезни как у мужчин, так и у женщин.

## Эпидемиология ВПЧ-инфекции и болезней, ассоциируемых с ВПЧ

*Пораженность ВПЧ, по данным анализа проб, взятых из шейки матки:* На основании мета-анализа установленный показатель пораженности ВПЧ в мире среди женщин с нормальными цитологическими данными составил 11,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 11,6–11,7%).<sup>6</sup> Самый высокий показатель пораженности ВПЧ был выявлен в регионах, расположенных южнее Сахары в Африке (24%; 95% ДИ: 23,1–25,0), Латинской Америке и странах Карибского бассейна (16,1%; 95% ДИ: 15,8–16,4), Восточной Европе (14,2%; 95% ДИ: 14,1–14,4) и Юго-Восточной Азии (14%; 95% ДИ: 13,0–15,0). Однако конкретные для стран показатели пораженности ВПЧ, по данным анализа проб из шейки матки, варьировали от 1,6% до 41,9% по всему миру. Повозрастная пораженность ВПЧ достигает пика среди лиц более молодого возраста (<25 лет), с показателем 21,8% (95% ДИ 21,3–22,3, приближенный) и 24,0% (95% ДИ: 23,5–24,5, скорректированный) с более низкой пораженностью в среднем возрасте. В Центральной и Южной Америке был зафиксирован рост пораженности ВПЧ в более старшем возрасте (≥45 лет).<sup>7</sup> В некоторых странах с низким уровнем доходов населения Азии и Африки показатель пораженности ВПЧ одинаков среди женщин всех возрастных групп.<sup>8</sup> Чаще всего в мире встречаются типы ВПЧ 16 и 18, при этом ВПЧ-16 является наиболее распространенным во всех регионах, а тип

<sup>3</sup> Documentele de referință și prezentările de la reuniunea SAGE din octombrie 2016, disponibile pe [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/), accesate în februarie 2017;

<sup>4</sup> Vezi WER nr.48, 2016, pp. 561–584;

<sup>5</sup> Document de context privind vaccinul anti-PVU. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1\\_PVU\\_vaccine\\_background\\_document\\_27Sept2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_PVU_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

<sup>6</sup> Bruni L et al. Prevalența papilomavirusului uman în țesuturile cervicale pe 5 continente: meta-analiză ce include 1 milion de femei cu rezultate citologice normale. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799;

<sup>7</sup> Smith JS et al. Prevalența infecției cu papilomavirusul uman la femei în funcție de vârstă: o analiză globală. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41;

<sup>8</sup> Smith JS et al. Distribuția tipurilor de papilomavirus uman în cancerul cervical invaziv și leziunile cervicale de grad înalt: o meta-analiză de actualitate. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632;

<sup>3</sup> Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/), accessed February 2017.

<sup>4</sup> См. No. 48, 2016, pp. 561–584.

<sup>5</sup> HPV vaccine background document. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1\\_HPV\\_vaccine\\_background\\_document\\_27Sept2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>6</sup> Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

<sup>7</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41.

<sup>8</sup> Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

cu risc crescut, așa ca tipurile 31, 39, 51, 52, 56, 58 sau 59, aveau o prevalență similară, regăsindu-se printre tipurile cu risc ridicat cele mai frecvent întâlnite după PVU-16.<sup>6</sup> Femeile infectate cu un tip de PVU ar putea fi co-infectate sau ar putea să se infecteze ulterior cu alte tipuri.<sup>9</sup>

*Prevalența PVU printre bărbați:* O analiză sistematică a prevalenței PVU genitale la bărbații trecuți de 18 ani a constatat că prevalența la bărbați culmina la o vârstă ceva mai mare decât la femei, rămânând ulterior constantă sau micșorându-se neînsemnat odată cu avansarea în vârstă. Prevalența PVU era înaltă în toate regiunile, însă varia între 1% și 84% printre bărbații cu risc mic de infectare, sau între 2% și 93% în rândul bărbaților cu risc mare (pacienții clinicilor pentru infecțiile cu transmitere sexuală [ITS], bărbații cu infecție HIV sau bărbații parteneri ai femeilor cu infecție PVU sau cu citologie cervicală anormală). Prevalența cea mai înaltă a fost constatată printre bărbații ce întrețin relații sexuale cu bărbați (BSB) cu infecție HIV.<sup>10</sup> Infecțiile PVU anale sunt foarte răspândite printre BSB, fiind aproape omniprezente în rândul celor cu infecție HIV.<sup>11</sup>

Un studiu clinic multicentric a examinat prevalența de referință a infecției PVU peniene, scrotale și perineale/perianale la bărbații heterosexuali. Prevalența infecției cu orice tip de PVU constituia 18,7% pentru penis, 13,1% pentru scrot, 7,9% pentru regiunea perineului / perianală și 21,0% pentru orice locație. Cel mai prevalent PVU era printre bărbații africani, iar cel mai puțin prevalent era printre bărbații din regiunea Asiei și Pacificului. Riscul pozitivității nu era corelat cu vârsta pentru tipurile PVU 6, 11, 16, 18 sau oricare din tipurile de PVU testate. Cel mai mare efect asupra prevalenței PVU o avea prezența a cel puțin 3 parteneri sexuali feminini pe parcursul vieții: raportul cotelor (odds ratio, OR) 3,2 (ÎI 95%: 2,1–4,9) pentru tipurile PVU 6, 11, 16 sau 18; și OR 4,5 (ÎI 95%: 3,3–6,1) pentru toate tipurile de PVU testate.<sup>12</sup>

O evaluare sistematică a PVU genital printre bărbații din Africa sub-sahariană a constatat că prevalența oricărui tip de PVU variază între 19,1% și 100%.<sup>13</sup> Prevalența globală estimată a oricărui tip de PVU constituia 78,2% (ÎI 95%: 54,2–91,6%) printre bărbații cu infecția HIV și 49,4% (ÎI 95%: 30,4–68,6%) printre bărbații fără infecție HIV (P=0,0632). Nu a fost semnalată nici o dinamică clară în funcție de vârstă. În populația generală cele mai frecvent întâlnite tipuri de PVU cu risc mare erau PVU-16 și PVU-52, iar tulpina cea mai răspândită cu risc mic era PVU-6.

<sup>9</sup> Insinga RP et al. Progresarea sau regresarea cazurilor incidente de infecție cervicală cu PVU 6, 11, 16 sau 18 la femeile tinere. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15;

<sup>10</sup> Smith JS et al. Prevalența infecției cu papilomavirusul uman în funcție de vârstă printre bărbați: evaluare globală. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552;

<sup>11</sup> Schim van der Loeff MF et al. PVU și cancerul anal la persoanele cu infecția HIV: evaluare. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262;

<sup>12</sup> Vardas E et al. Prevalența papilomavirusului uman genital extern și factorii asociați printre bărbații heterosexuali pe 5 continente. *JID*, 2011;203(1): 58–65;

<sup>13</sup> Olesen TB et al. Prevalența papilomavirusului uman printre bărbați în Africa sub-sahariană: evaluare sistematică și meta-analiză. *Sex Transm Infect*, 2014 May; 90:455–462;

ВПЧ-18 и другие типы высокого риска, такие как 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59, демонстрируют одинаковую пораженность и были одними из самых распространенных типов ВПЧ высокого риска после ВПЧ-16<sup>6</sup>. Женщины, инфицированные одним типом ВПЧ, могут быть одновременно инфицированы или инфицированы впоследствии другими типами ВПЧ<sup>9</sup>.

*Пораженность ВПЧ среди мужчин:* Систематизированный анализ генитальной пораженности ВПЧ среди мужчин в возрасте старше 18 лет выявил, что пик пораженности ВПЧ среди мужчин приходится на чуть более старший возраст, чем среди женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается с увеличением возраста. Пораженность ВПЧ была высокой во всех регионах, но варьировала от 1 до 84% среди мужчин с низким риском инфицирования и от 2 до 93% среди мужчин с высоким риском (пациенты клиник для больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, ВИЧ-инфицированные мужчины, мужчины, которые являются партнерами женщин с ВПЧ-инфекцией или с аномальной цитологией). Самый высокий показатель пораженности ВПЧ был продемонстрирован среди ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих сексуальные отношения с мужчинами<sup>10</sup>. Анальные ВПЧ-инфекции наиболее распространены среди мужчин, имеющих половые отношения с мужчинами, и встречаются почти у всех ВИЧ-инфицированных<sup>11</sup>.

В рамках многоцентрового клинического исследования был изучен исходный уровень пораженности ВПЧ-инфекцией области полового члена, мошонки и перинеальной/ перианальной областей среди гетеросексуальных мужчин. Пораженность каким бы то ни было типом ВПЧ была 18,7% области полового члена, 13,1% области мошонки, 7,9% перинеальной/ перианальной областей и 21,0% других мест. Наибольшее распространение ВПЧ наблюдалось среди мужчин из Африки и в меньшей степени среди мужчин из Азиатско-Тихоокеанского региона. Возраст не ассоциировался с риском заражения типами ВПЧ-6, 11, 16, 18 или какими-либо другими протестированными типами ВПЧ. Имеющие, по крайней мере, трех сексуальных партнеров-женщин оказывали самое большое влияние на пораженность ВПЧ: отношение шансов (ОШ) 3,2 (95% ДИ: 2,1–4,9) для типов ВПЧ-6, 11, 16 и 18 и ОШ 4,5 (95% ДИ: 3,3–6,1) для всех протестированных типов ВПЧ<sup>12</sup>.

Систематизированный анализ генитального поражения ВПЧ мужчин и женщин в регионах, расположенных южнее Сахары в Африке, обнаружил, что пораженность любым типом ВПЧ варьирует от 19,1 до 100%<sup>13</sup>. По оценкам, суммарная пораженность любым типом ВПЧ была 78,2% (95% ДИ: 54,2–91,6) среди ВИЧ-инфицированных мужчин и 49,4% (95% ДИ: 30,4–68,6) среди мужчин, не имеющих ВИЧ (p=0,0632). Четкая возрастная тенденция не наблюдалась. Одними из самых распространенных типов ВПЧ высокого риска были ВПЧ-16 и ВПЧ-52, а ВПЧ-6 был наиболее распространенным среди типов ВПЧ низкого риска в общей популяции.

<sup>9</sup> Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15.

<sup>10</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

<sup>11</sup> Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

<sup>12</sup> Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

<sup>13</sup> Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May; 90:455–462.



*Cancerul cervical asociat PVU la femei:* Infecția persistentă cu tipuri de PVU cu risc mare este strâns corelată cu dezvoltarea cancerului cervical.<sup>14, 15</sup> S-a estimat că în 2012 ar fi existat 630 000 de cazuri noi de cancer asociat infecției PVU în rândul femeilor, din care 530 000 (84%) îl reprezenta cancerul de col uterin. Acesta ar fi provocat estimativ 266 000 decese la nivel mondial, ceea ce reprezenta 8% din toate decesele de cancer în rândul femeilor în acel an.<sup>16</sup> Împreună, PVU-16 și PVU-18 sunt responsabile de 71% de cazurile de cancer cervical la nivel global.<sup>17</sup> Mai precis, 60,6% (ÎI 95%: 59,6–61,6) din cazuri sunt atribuite tipului PVU-16, iar 10,2% (ÎI 95%: 9,6–10,9) – tipului PVU-18.<sup>18</sup> Printre cazurile de cancer cervical urmează PVU-31 cu 3,7%, PVU-33 cu 3,8%, PVU-45 cu 5,9%, PVU-52 cu 2,8% și PVU-58 cu 2,3%. Tipurile de PVU 16, 18, 45, 31, 33, 52 și 58 împreună determină aproximativ 90% din carcinoamele cu celule scuamoase cu rezultat pozitiv la ADN-ul PVU.<sup>18, 5</sup>

Chiar dacă infecția cu un tip de PVU cu risc mare este cauza determinantă a cancerului cervical, cea mai mare parte a femeilor infectate cu tipuri de PVU cu risc mare nu dezvoltă cancer. Infecția persistă doar la un procent mic din femei și doar o proporție mică a infecțiilor cronice vor progresa în pre-cancer, din care și mai puține vor evolua în cancer invaziv.

Majoritatea preponderentă (>85%) a cazurilor de cancer cervical (445 000 anual) apar în regiunile mai puțin dezvoltate, unde reprezintă aproape 12% din toate cancerele înregistrate la femei. În comparație, în regiunile mai dezvoltate cancerul de col uterin reprezintă mai puțin de 1% din toate formele de cancer înregistrate la femei (83 000 anual). Ratele mortalității între țări diferă de circa 18 ori, variind între <2 la 100 000 femei în țările industrializate și 28 la 100 000 în unele țări în curs de dezvoltare.<sup>16</sup>

*Alte boli asociate PVU la bărbați și femei:* Infecția PVU anogenitală poate cauza apariția tumorilor maligne sau benigne ale epidermei și mucoaselor, inclusiv verucii (negi) anogenitale la bărbați și femei. Deși verucile anogenitale pot fi cauzate de un spectru vast de tipuri de PVU, unele studii sugerează că tipurile 6 și 11 reprezintă până la 90% din toate cazurile,<sup>19, 20</sup> deși contribuția reală a acestor tipuri la dezvoltarea verucilor genitale ar putea fi mai mică. Într-o evaluare sistematică a estimărilor globale, incidența anuală totală raportată (bărbați și femei)

*Ассоциированный с ВПЧ рак шейки матки среди женщин:* Хроническая инфекция, вызванная типами ВПЧ высокого риска, четко ассоциируется с развитием рака шейки матки.<sup>14,15</sup> По оценкам, в 2012 году отмечалось 630 000 новых случаев рака среди женщин, вызванного ВПЧ, из которых 530 000 (84%) были случаи рака шейки матки. Это стало причиной 266 000 смертельных исходов по всему миру, что составляет 8% всех случаев смерти женщин о рака в том году.<sup>5, 16</sup> ВПЧ-16 и ВПЧ-18 вызвали 71% всех случаев рака шейки матки.<sup>17</sup> В частности, 60,6% (95% ДИ: 59,6-61,6) случаев связаны с ВПЧ-16 и 10,2% (95% ДИ: 9,6-10,6) – с ВПЧ-18. В отношении ВПЧ-31 этот показатель составляет 3,7%, ВПЧ-33 – 3,8%, ВПЧ-45 – 5,9%, ВПЧ-52 – 2,8% и ВПЧ-58 – 2,3%. Типы ВПЧ-16, 19, 45, 31, 33, 52 и 58 являются причиной примерно 90% всех случаев плоскоклеточных карцином, которые положительны в отношении ДНК ВПЧ.<sup>5,18</sup>

Хотя инфицирование типом ВПЧ высокого риска является выраженной причиной развития рака шейки матки, большинство женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска, не заболевают раком. Инфицирование сохраняется только у небольшого процента женщин, и только у небольшого процента хроническая инфекция прогрессирует до предракового состояния, и еще в меньшем проценте случаев развивается инвазивный рак.

Подавляющее большинство (>85%) случаев рака шейки матки (445 000 случаев ежегодно) наблюдается в менее развитых регионах и составляет почти 12% всех раковых заболеваний среди женщин. Для сравнения, в более развитых регионах случаи раком шейки матки составляют менее 1% всех раковых заболеваний среди женщин (83 000 случаев ежегодно). Уровни смертности варьируют в 18 раз между различными странами, начиная от >2 случаев на 100 000 женщин в промышленно развитых странах до 28 случаев на 100 000 женщин в некоторых развивающихся странах.<sup>16</sup>

*Другие болезни, ассоциируемые с ВПЧ, среди мужчин и женщин:* Аногенитальная ВПЧ-инфекция может привести к развитию рака или доброкачественных опухолей кожи и слизистой, включая аногенитальные бородавки у мужчин и женщин. Хотя вызвать аногенитальные бородавки может большинство типов ВПЧ, некоторые исследования дают право полагать, что до 90% всех случаев вызывается типами 6 и 11.<sup>19, 20</sup> Хотя реального влияния этих типов на развитие аногенитальных бородавок может быть меньше, и систематический анализ глобальных оценок показал, что общая годовая заболеваемость

<sup>14</sup> Walboomers JL et al. Papillomavirusul uman este cauza irefutabilă a cancerului cervical invaziv la nivel global. J. Pathol, 1999;189:12–19;

<sup>15</sup> Bosch FX et al. Legătura cauzală între papillomavirusul uman și cancerul de col uterin. J Clin Pathol, 2002;55(4):244–265;

<sup>16</sup> De Martel C et al. Povara cancerului atribuit PVU la nivel global în funcție de locație, țară sau tipul PVU. IJC 2017 [în proces de publicare];

<sup>17</sup> de Sanjose S et al. Atribuirea genotipurilor de papillomavirus uman cancerului cervical invaziv: studiu transversal retrospectiv la nivel global. Lancet Oncology, 2010;11:1048–1056;

<sup>18</sup> Serrano B et al. Atribuirea genotipurilor de papillomavirus uman 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 sau 58 leziunilor anogenitale la femei. EurJCancer. 2015;51(13):1732–1741;

<sup>19</sup> Greer CE et al. Repartiția tipurilor de papillomavirus uman (PVU) și răspunsul serologic la particulele analoge virusului PVU 6 la pacienții cu veruci genitale. J Clin Microbiol, 1995;33(8):2058–2063;

<sup>20</sup> Sturegard E et al. Tiparea papillomavirusurilor umane la raportarea condiloamelor. Sex Transm Dis, 2013;40: 123–129;

<sup>14</sup> Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol, 1999;189:12–19.

<sup>15</sup> Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol, 2002;55(4):244–265.

<sup>16</sup> De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. IJC 2017 [in Press].

<sup>17</sup> de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncology, 2010;11:1048–1056.

<sup>18</sup> Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. EurJCancer. 2015;51(13):1732–1741.

<sup>19</sup> Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. J Clin Microbiol, 1995;33(8):2058–2063.

<sup>20</sup> Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. Sex Transm Dis, 2013;40: 123–129.

a verucilor anogenitale (inclusiv, cazuri noi și recurente) varia între 160 și 289 la 100 000. Incidența anuală mediană estimată a cazurilor noi de veruci anogenitale constituia 137 la 100 000 la bărbați și 121 la 100 000 la femei. În populația generală prevalența varia între 0,15% și 0,18%.<sup>21</sup>

Infecția cu anumite tipuri de PVU determină, de asemenea, apariția unui anumit număr de cazuri de cancer al anusului, orofaringelui, vulvei sau vaginului, sau al penisului. Din toate cancerurile asociate PVU, tipurile 16 și 18 determină 85% din numărul total de canceruri ale capului și gâtului și 87% din cancerul anal, asociate PVU – care ocupă locurile doi și trei printre cancerurile asociate infecției PVU, cu 38 000, respectiv 35 000, de cazuri estimate anual.<sup>5</sup>

### Agentul patogen

Papilomavirusul uman (PVU) face parte din familia Papillomaviridae. Virionii nu sunt încapsulați și conțin genom ADN circular dublu catenar. Materialul genetic este înconjurat de o capsidă icosaedrală formată din proteine structurale majore și minore – L1, respectiv L2. Acești viruși au o specificitate înaltă față de anumite țesuturi și infectează atât țesutul cutanat, cât și epiteliul mucoasei. Reieșind din secvența genomică a L1 – gena codificatoare a principalei proteine a capsidului – au fost identificate și caracterizate peste 200 tipuri de PVU.<sup>22, 23</sup> Tulpinile izolate de papilomavirus sunt tradițional descrise ca „tipuri”. PVU poate fi clasificat în mai multe feluri, inclusiv în funcție de partea corpului pentru care fiecare tip de virus are predilecție la infectare (cutanat sau mucos) sau după potențialul său de inducere a cancerului, adică tipuri cu risc mare sau mic. Agenția Internațională pentru Studii în domeniul Cancerului (IARC) în prezent distinge 12 tipuri de PVU cu risc mare ce sunt asociate cu cancerul la om (tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), plus tipuri suplimentare pentru care există dovezi limitate privind cancerigenitatea sa (tipurile 68 și 73).<sup>22</sup>

### Maladiile cauzate de PVU

Virurile PVU sunt răspândite prin contact cu tegumentele sau mucoasele genitale infectate sau cu lichidele biologice și pot fi transmise prin actul sexual, inclusiv sex oral. Cea mai mare parte a infecțiilor PVU (70–90%) sunt asimptomatice și dispar spontan timp de 1–2 ani. Dacă nu sunt depistate și tratate corespunzător, infecția persistentă cu tipuri cu risc mare (oncogene) ar putea progresa până la carcinom invaziv în locul infectării, preponderent tractul genital. Infecția persistentă cu PVU este o cauză irefutabilă a apariției cancerului cervical.<sup>15</sup>

Infecția PVU persistentă este definită ca prezența repetată a ADN-ului PVU specific de tip în probe biologice clinice pe durata unei perioade de timp, de regulă 6 luni,

<sup>21</sup> Patel H et al. Evaluare sistematică a incidenței și prevalenței verucilor genitale. BMC Infectious Diseases, 2013;13:39;

<sup>22</sup> Centrul Internațional de Referință pentru Papilomavirusul Uman. Clonele de referință pentru papilomavirusurile umane. <http://www.PVUcenter.se/html/refclones.html>, accesat în februarie 2017;

<sup>23</sup> Doorbar J et al. Biologia și ciclul de viață al papilomavirusurilor umane. Vaccine, 2012; 30S: F55-F70;

moște anogenitale boroadașkami sredi mužhin i ženšhin (vključaja nove i recidivirujušie slučai) variruet ot 160 do 289 slučae na 100 000. Po ocenkam, srednij eže-godnij uroven' zabolevaimosti novymi anogenitalnymi boroadașkami sostavil 137 slučae na 100 000 sredi mužhin i 121 na 100 000 sredi ženšhin. Porajennost' variruet ot 0.15 do 0.18% v obščej popuľacii<sup>21</sup>.

ВПЧ-инфекция, вызванная определенными специфическими типами ВПЧ, также является причиной определенного количества случаев рака ануса, ротоглотки, вульвы, влагалища и полового члена. Из ассоциируемых с раком, ВПЧ-16 и ВПЧ-18 связаны с 85% случаев рака головы и шеи и 87% рака ануса: второй и третий - наиболее частые виды раков, связанные с ВПЧ, соответственно 38 000 и 35 000 случаев в год<sup>5</sup>.

### Возбудитель

Вирус папилломы человека относится к семейству Papillomaviridae. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурированных белков. Эти вирусы высоко тканеспецифичны и поражают клетки эпителия кожи и слизистой оболочки. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсульный белок, было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ<sup>22, 23</sup>. Изоляты папилломавируса традиционно описываются как «типы». Типы ВПЧ можно классифицировать на группы разными способами, в том числе по месту локализации на теле, которое каждый вирус инфицирует (типы, поражающие кожу или слизистые оболочки), или их потенциалу индуцировать рак, т.е. типы высокого и низкого риска. Международное агентство по изучению рака в настоящее время определяет 12 типов ВПЧ высокого риска, которые ассоциируются с раком человека (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 43, 51, 52, 56, 58, 59), и дополнительные типы, в отношении которых данные об их канцерогенности ограничены (типы 68 и 73)<sup>22</sup>.

### Заболевание

Вирусы ВПЧ передаются при контакте с инфицированными кожей, гениталиями, слизистых оболочек или биологическими жидкостями и могут передаваться половым путем, включая оральный секс. Большинство ВПЧ-инфекций (70-90%) бессимптомно и купируется спонтанно в течение 1-2 лет. Если не выявлена и не пролечена должным образом, хроническая инфекция, обусловленная типами высокого риска, может прогрессировать до инвазивной карциномы на месте поражения, в основной в генитальном тракте. Хроническая ВПЧ-инфекция неизбежно приводит к раку шейки матки<sup>15</sup>.

Хроническая ВПЧ-инфекция определяется наличием типоспецифичной ДНК ВПЧ при исследовании повторных клинических биологических проб в течении определенного периода времени, обычно 6 месяцев, хотя этот период време-

<sup>21</sup> Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infectious Diseases, 2013;13:39.

<sup>22</sup> International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed February 2017.

<sup>23</sup> Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine, 2012; 30S: F55-F70.

deși acest interval de timp nu este unanim acceptat.<sup>24, 25</sup> La circa 5–10% din toate femeile infectate infecția persistă. Peste luni sau ani infecțiile persistente ar putea progresa până la leziuni intraepiteliale scuamoase sau glandulare pre-canceroase, clasificate histopatologic ca neoplazii cervicale intraepiteliale (CIN) sau până la cancer. CIN este clasificat în continuare în: CIN 1 (displazie ușoară), CIN 2 (displazie moderat-pronunțată), sau CIN 3 (displazie severă până la carcinom *in situ*). Deși majoritatea leziunilor CIN regresează spontan, chiar dacă pe parcursul mai multor ani, leziunile colului uterin cu timpul ar putea deveni canceroase.

Intervalul de timp între achiziționarea infecției PVU și progresarea până la carcinom invaziv este, de regulă, de 20 de ani sau mai mare. Nu este clar înțeles ce stă la baza acestei evoluții, însă printre factorii de risc și afecțiunile predispozante se regăsesc: tipul PVU, statutul imunitar (susceptibilitatea este mai mare la persoanele imuno-compromise, cu infecție HIV sau cărora li se administrează terapie de imunosupresie), co-infecția cu alte ITS (herpes simplex, clamidioza sau gonoreea), numărul de sarcini și vârsta tânără la prima sarcină, fumatul. Prevalența infecției PVU persistente este mai mare la femeile cu infecție HIV, deseori prezentând mai multe tipuri de PVU concomitent, fiind predispușe unui risc sporit de progresare până la CIN de grad înalt sau cancer cervical comparativ cu femeile neinfectate cu HIV.<sup>26</sup>

Infecția PVU mai are atribuție, de asemenea, la o gamă diversă de carcinoame ale anusului (88%), vulvei (15–48%, în funcție de vârstă) sau vaginului (78%), penisului (51%) sau orofaringelui (13–60%, în funcție de regiune). În toate aceste locații tipul dominant este PVU-16.<sup>27, 15</sup>

Infecția cu tipuri PVU cu risc mic cauzează veruci anogenitale la femei și bărbați (negi genitali, sau *condylomata acuminata*). Peste 90% din acestea sunt asociate cu tipurile 6 sau 11. Timpul median raportat de la infectarea cu tipurile PVU 6 sau 11 și până la apariția verucilor anogenitale este de 11–12 luni la bărbați sau 5–6 luni la femeile tinere.<sup>21</sup> Verucii anogenitale ar putea fi dificil de tratat, iar în cazuri rare, acestea se pot maligniza.

ni ne всеми признан<sup>24, 25</sup>. У около 5-10% всех инфицированных взрослых женщин развивается хроническое заболевание. Хронические инфекции в течение многих месяцев или лет могут развиваться в предраковые зернистые или чешуйчатые ануриэпителиальные поражения, классифицируемые гистопатологически, как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) и рак. Выделяют 3 категории CIN: CIN1 – это слабая дисплазия; CIN2 – умеренно выраженная дисплазия и CIN3 – тяжелая дисплазия (аденокарцинома *in situ*). Большинство поражений CIN регрессирует спонтанно, хотя в течение ряда лет поражения на шейке матки могут постепенно стать злокачественными.

Интервал между приобретением ВПЧ-инфекции и ее прогрессированием в инвазивную карциному, как правило, составляет около 20 лет или более. Основы такого развития не очень хорошо понятны, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают тип ВПЧ, иммунный статус (более высокая восприимчивость среди лиц с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированных или тех, кто получает иммуносупрессивную терапию); сопутствующие другие ИППП (простой герпес, хламидиоз и гонорея); способность к деторождению, молодой возраст во время первой беременности, табакокурение. Среди ВИЧ-инфицированных женщин наблюдается более высокая пораженность хронической ВПЧ-инфекцией, часто ассоциируемой со многими типами ВПЧ, и эти женщины относятся к группе повышенного риска в отношении развития более высокого уровня CIN и рака шейки матки по сравнению с женщинами, не инфицированными ВИЧ<sup>26</sup>.

ВПЧ-инфекция также причастна к различным видам рака ануса (88%), вульвы (15-48% в зависимости от возраста) и влагалища (78%), полового члена (51%) и ротоглотки (13-60% в зависимости от региона). Во всех этих случаях преобладающим типом является ВПЧ-16<sup>15, 27</sup>.

ВПЧ-инфекция, обусловленная типами низкого риска, вызывает аногенитальные бородавки у мужчин и женщин (остроконечные кондиломы или венерические бородавки). Свыше 90% из них обусловлены ВПЧ-6 или ВПЧ-11. Среднее время между инфицированием типами ВПЧ-6 или 11 и развитием аногенитальных бородавок составляет 11-12 месяцев среди мужчин и 5-6 месяцев среди молодых женщин<sup>21</sup>. Аногенитальные бородавки с трудом поддаются лечению, и в редких случаях они могут подвергнуться малигнизации.

<sup>24</sup> Agenția Internațională pentru Cercetări în domeniul Cancerului. Monografiile IARC privind evaluarea riscurilor carcinogene pentru om: papilomavirusurile umane. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Disponibil pe <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accesat în februarie 2017;

<sup>25</sup> Agenția Internațională pentru Cercetări în domeniul Cancerului. Raportul Grupului de Lucru IARC: punctele finale primare pentru studiile privind vaccinurile anti-PVU profilactice. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Disponibil pe [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_PVU\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_PVU_VaccineTrials.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>26</sup> Denny LA et al. Papilomavirusul uman, virusul imunodeficienței umane și imunosupresia. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74;

<sup>27</sup> Plummer M et al. Povara globală a cancerelor atribuite infecțiilor în 2012: analiză de sinteză. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16;

<sup>24</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accessed February 2017.

<sup>25</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Available at [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_HPV\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HPV_VaccineTrials.pdf), accessed February 2017.

<sup>26</sup> Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

<sup>27</sup> Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.



PVU-6 și PVU-11 mai pot cauza o afecțiune rară, cunoscută ca papilomatoză respiratorie recurentă (RRP), în care negii apar pe laringe sau pe alte părți ale tractului respirator, cu riscul de obstrucție a căilor respiratorii. RRP apare sub 2 forme: cu debut juvenil, cauzată de transmiterea pe verticală a PVU de la mamă la copilul sensibil în perioada perinatală și se manifestă, de regulă, în copilărie, și cel cu debut la maturitate, care este probabil transmisă pe orizontală prin întreținerea relațiilor sexuale, manifestându-se la adulții tineri, de obicei în a treia decadă a vieții.<sup>28</sup> RRP determină o morbiditate considerabilă și ar putea necesita intervenții chirurgicale multiple pentru păstrarea permeabilității căilor respiratorii. Se poate solda cu sfârșit letal, iar leziunile se pot maligniza.

### Răspunsul imun după infectarea cu PVU

Timpul median de la infectarea cu PVU și până la seroconversie este de aproximativ 8–12 luni, deși răspunsul imunologic variază de la un individ la altul și în funcție de tipul PVU. Infecțiile PVU se limitează la stratul epitelial al mucoasei și nu induc un răspuns imun puternic.<sup>29</sup> 24 Anticorpii anti-PVU cei mai bine caracterizați și mai specifici în funcție de tip sunt cei îndreptați împotriva proteinei virale L1. După infectarea pe cale naturală, seroconversia se atestă la 70–80% din femei; de regulă, răspunsul umoral al acestora apare lent, cu aviditate și titru scăzut. Totuși, la bărbați se observă un răspuns slab la infecția PVU, iar seroconversia apare la foarte puțini bărbați, dar chiar și după seroconversie, anticorpii secretați nu pot oferi protecție.<sup>30</sup>

Nu există date certe dacă infectarea cu PVU pe cale naturală oferă protecție împotriva reinfectării. Aparent riscul de reinfectare cu același tip de PVU este mic, însă infecția nu pare să asigure o protecție imunologică generală sau de grup împotriva reinfectării cu alte tipuri de PVU. În majoritatea cazurilor, persoanele ce prezintă leziuni declanșează un răspuns imunologic celular (CMI) eficient, iar leziunile regresează.<sup>31</sup> Nereușirea lansării unui răspuns CMI efectiv pentru eliminarea infecției din organism duce la o infecție persistentă, iar în cazul tipurilor PVU cu risc mare, crește probabilitatea progresării până la CIN 2/3.<sup>24</sup>

### Diagnosticarea infecției / maladii PVU

Infecția PVU cervicală poate fi diagnosticată folosind teste bazate pe identificarea ADN-ului PVU, efectuate pe frotiuri cervicale sau vaginale. Schimbările în epiteliul cervical, induse de PVU, pot fi depistate prin examenul microscopic al celulelor exfoliate, cunoscut ca testul Papanicolaou (Pap). Pentru identificarea leziunilor și screening-ul cancerului de col uterin sunt aplicate testul ADN-ului PVU, citologia și, mai ales în condițiile cu re-

ВПЧ-6 и ВПЧ-11 могут также вызывать редкое состояние, известное как рецидивирующий респираторный папилломатоз (РПП), при котором бородавки формируются в гортани или других частях дыхательных путей, вызывая риск их обструкции. Встречаются две формы РПП: ювенальный РПП, который вызывается вертикальной передачей ВПЧ от матери восприимчивому ребенку в перинатальный период, и РПП взрослых, который, вероятно, передается горизонтально при сексуальной активности и начинается в период половой зрелости, особенно на третьем десятилетии жизни<sup>28</sup>. РПП вызывает серьезное заболевание, и может потребоваться неоднократное хирургическое вмешательство для сохранения свободной проходимости дыхательных путей. РПП может быть смертельным, и поражения могут подвергаться малигнизации.

### Иммунитет после перенесенной инфекции ВПЧ

В среднем промежуток времени между инфицированием ВПЧ и сероконверсией приблизительно 8-12 месяцев, хотя иммунный ответ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей организма и типа ВПЧ. Папилломавирусные инфекции ограничиваются эпителиальным слоем слизистой и не индуцируют выраженный иммунный ответ<sup>29</sup>,<sup>24</sup>. Наиболее характерными и типоспецифическими антителами в отношении ВПЧ являются те, что направлены против протеина L1 вируса. После естественной инфекции 70-80% женщин являются сероконверсионными, их ответ в виде появления антител обычно медленный, их титр низкий, и имеет место авидитет. Однако у мужчин иммунный ответ невысок, у некоторых мужчин наблюдается сероконверсия, но даже после нее продуцируемые антитела на защищают организм<sup>30</sup>.

Имеющиеся данные о том, индуцирует ли естественная инфекция защиту в отношении инфицирования, неоднозначны. Показано снижение риска реинфицирования тем же типом ВПЧ, но похоже, что инфекция не обеспечивает групповую специфическую или общую иммунную защиту от реинфицирования другими ВПЧ. В большинстве случаев у тех, у кого развиваются поражения, вырабатывается эффективный клеточный иммунитет (КИ), и поражения регрессируют<sup>31</sup>. Неспособность продуцировать эффективный КИ для освобождения от инфекции приводит к развитию хронической инфекции, а в случае ВПЧ высокого риска – к возрастающей возможности дальнейшего развития до CIN 2/3<sup>24</sup>.

### Диагностика цервикальной ВПЧ-инфекции/заболевания

Цервикальная ВПЧ-инфекция может диагностироваться с использованием тестов, основанных на идентификации ДНК ВПЧ на цервикальных или вагинальных мазках. Индуцированные ВПЧ изменения эпителия шейки матки могут быть выявлены при микроскопии отторгнувшихся клеток методом, известным как тест Папаниколау (Pap). Тестирование на ДНК ВПЧ, цитология и, особенно в условиях ограниченных ресурсов, визуальный осмотр с применением уксусной кисло-

<sup>28</sup> Larson DA, Derkay CS. Epidemiologia papilomatozei respiratorii recurente. APMIS 2010;118:450–454;

<sup>29</sup> Stanley MA. Răspunsurile celulelor epiteliale la infectarea cu papilomavirus uman. Clin Microbiol Rev, 2012;25(2):215–222;

<sup>30</sup> Giuliano A et al. Incidența și eliminarea din organism a infecției genitale cu papilomavirus uman la bărbați (HIM): studiu de cohortă. Lancet, 2011; 377(9769): 932–940;

<sup>31</sup> Stanley MA et al. Răspunsurile gazdelor la infectarea cu papilomavirusul uman. JC Curr Probl Dermatol, 2014;45:58–74;

<sup>28</sup> Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. APMIS 2010;118:450–454.

<sup>29</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev, 2012;25(2):215–222.

<sup>30</sup> Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. Lancet, 2011; 377(9769): 932–940.

<sup>31</sup> Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. JC Curr Probl Dermatol, 2014;45:58–74.

surse insuficiente, inspecția vizuală (colposcopia) cu acid acetic.<sup>32, 33</sup>

## Tratament

Deși nu există un tratament specific antiviral în infecția PVU, screening-ul și tratamentul afecțiunilor cervicale pre-invasive previn cu succes progresarea până la cancer de col uterin.<sup>32</sup> Leziunile cervicale pre-canceroase pot fi tratate prin metode ablativă, care includ distrugerea țesuturilor patologice prin cauterizare sau congelare (crioterapie) și înlăturarea chirurgicală a țesuturilor afectate (excizia electrochirurgicală cu ansa [LEEP] sau conizația). În țările cu venituri mici, unde există programe de control și prevenire a cancerului de col uterin, leziunile pre-canceroase ale colului uterin sunt cel mai frecvent tratate prin crioterapie.<sup>34</sup> Excizia chirurgicală a țesuturilor afectate (electrocauterizarea cu ansa) este eficientă și indicată unde leziunile sunt mari.<sup>32, 34</sup> Excizia prin conizație este aplicată în cazurile mai avansate sau recurente, în special în cazurile de implicare în proces a canalului endocervical.

## Vaccinuri

Pentru prevenirea apariției bolilor asociate infecției PVU în multe țări la nivel mondial în prezent sunt disponibile și comercializate trei vaccinuri anti-PVU profilactice, acțiunea cărora este îndreptată împotriva tipurilor de PVU cu risc mare: vaccinul tetravalent a fost licențiat primul în 2006, apoi vaccinul bivalent în 2007 și vaccinul nonavalent – în 2014.<sup>35</sup> Toate aceste vaccinuri urmează a fi administrate, după posibilitate, înainte de debutul vieții sexuale a persoanei, adică până la prima expunere la infecția PVU. Folosind tehnologii de recombinare a ADN-ului, la baza tuturor celor 3 vaccinuri este proteina structurală L1 purificată, care se auto-asamblează pentru a forma carcasa pustii specifice unor anumite tipuri de PVU, denumite particule analoge virusului (VLP). Niciunul din vaccinuri nu conține produse biologice vii sau ADN viral, fiind astfel neinfecțioase; acestea nu conțin antibiotice sau conservanți.

Către 31 martie 2017, vaccinul anti-PVU a fost introdus în calendarul național de imunizări pentru fete în 71 de țări ale lumii (37%) și în 11 țări (6%) pentru fete și băieți.<sup>36</sup>

**Vaccinul anti-PVU bivalent:** Vaccinul bivalent reprezintă o suspensie pentru injectare intramusculară ce conține proteina virală L1 purificată pentru tipurile PVU 16 și 18. Acesta este prezentat în fiole de 1 sau 2 doze sau în seringi preumplute. Este produs folosind un sistem de exprima-

ty используются для идентификации поражений и скрининга в отношении рака шейки матки<sup>32, 33</sup>.

## Лечение

Хотя специфического антивирусного лечения ВПЧ-инфекции нет, скрининг и лечение прединвазивного заболевания шейки матки являются крайне успешными в плане предотвращения последующего развития рака шейки матки<sup>32</sup>. Предраковые поражения шейки матки могут лечиться методами удаления, которые включают разрушение пораженной матки путем прижигания (криотерапия), а также методом петлевой электроэксцизии (LEEP), или методом конизации. В странах с низкими доходами населения, где существуют профилактика рака шейки матки и борьба с ним, предраковые поражения шейки матки обычно лечат с применением криотерапии<sup>34</sup>. Хирургическое удаление пораженной ткани также эффективно (методом петлевой электроэксцизии) и необходимо при большом размере поражения<sup>32, 34</sup>. Иссечение методом конизации используется при более запущенных случаях или рецидивах, особенно, когда в процесс вовлечен эндоцервикальный канал.

## Вакцины

В настоящее время существует три ВПЧ-вакцины, направленные на типы ВПЧ высокого риска, которые имеются на рынке во многих странах мира для профилактики заболеваний, обусловленных ВПЧ: четырехвалентная вакцина была впервые лицензирована в 2006 году, бивалентная вакцина – в 2007 году и девятивалентная вакцина – в 2014 году<sup>35</sup>. Все эти вакцины желательно применять, если возможно, до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда реципиенты могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Все три вакцины получены с использованием рекомбинантной ДНК-технологии из очищенного L1 структурного белка, который самостоятельно формирует типоспецифические пустые оболочки ВПЧ, называемые вирусоподобными частицами (VLP). Ни одна из вакцин не содержит живого биологического продукта или вирусной ДНК и поэтому не является контагиозной; вакцины не содержат ни антибиотиков, ни консервантов.

На 31 марта 2017 года 71 страна (37%) включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации для девочек, а 11 стран (6%) также и для мальчиков<sup>36</sup>.

**Бивалентная ВПЧ-вакцина:** Бивалентная вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения, содержащую очищенный L1 белок типов ВПЧ 16 и 18. Эта вакцина имеется в одно- или двухдозовой расфасовке, или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Она производится с использованием системы бакуловирусной экспрессии в клетках *Trichoplusia*. Каждая доза (0.5 мл) бивалентной

<sup>32</sup> Ghidul OMS privind screening-ul și tratamentul leziunilor pre-canceroase pentru prevenirea cancerului cervical. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2013. Disponibil pe, accesat în februarie 2017; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf)

<sup>33</sup> Compendiu OMS. Prevenirea și controlul exhaustiv al cancerului cervical: un viitor mai sănătos pentru fete și femei. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2013. Disponibil pe [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

<sup>34</sup> Ghid OMS: Folosirea crioterapiei în neoplaziile cervicale intraepiteliale. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2011. Disponibil pe [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856\\_eng.pdf?ua=](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=), accesat în februarie 2017;

<sup>35</sup> Gardasil 9. Agenția Alimentelor și Medicamentelor (FDA). Disponibil pe <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accesat în februarie 2017;

<sup>36</sup> OMS/ baza de date pentru imunizări, vaccinuri și produse biologice, la momentul din 31 martie 2017. Disponibil pe [http://www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), accesată în februarie 2017;

<sup>32</sup> WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf), accessed February 2017.

<sup>33</sup> WHO guidance note. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>34</sup> WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. World Health Organization, Geneva, 2011. Available at [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856\\_eng.pdf?ua=](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=), accessed February 2017.

<sup>35</sup> Gardasil 9. Food and Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accessed February 2017.

<sup>36</sup> WHO/ Immunization, Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), accessed February 2017.



re pe bază de baculovirus în celulele ni de Trichoplusia. Fiecare doză de 0,5 ml de vaccin bivalent conține 20 µg de proteină L1 PVU-16 și 20 µg de proteină L1 PVU-18, adsorbite pe un sistem adjuvant brevetat ce conține 500 µg de hidroxid de aluminiu și 50 µg de 3-O-desacil-4-monofosforil lipida A (AS04). Acest vaccin este indicat spre folosire femeilor și bărbaților de la vârsta de 9 ani pentru prevenirea apariției leziunilor anogenitale pre-canceroase ce afectează colul uterin, vulva, vaginul sau anusul, și a cancerelor cervical sau anal, care sunt cauzal asociate anumitor tipuri de PVU.

*Vaccinul anti-PVU tetravalent:* Vaccinul tetravalent reprezintă o suspensie pentru injectare intramusculară ce conține proteina virală L1 purificată pentru tipurile PVU 6, 11, 16 și 18. Acesta este prezentat în fiole de o singură doză sau în seringi preumplute. Vaccinul este produs folosind ca substrat drojdiile și include ca adjuvant sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (AAHS). Fiecare doză de 0,5 ml de acest vaccin conține 20 µg de proteină L1 PVU-6, 40 µg de proteină L1 PVU-11, 40 µg de proteină L1 PVU-16 și 20 µg de proteină L1 PVU-18, adsorbite pe 225 µg de adjuvant. Acest vaccin este indicat spre folosire femeilor și bărbaților de la vârsta de 9 ani pentru prevenirea apariției leziunilor pre-canceroase și cancerelor de col uterin, vulvă, vagin sau anus cauzate de tipurile de PVU cu risc oncogen mare, și a verucilor (negilor) anogenitale, care sunt cauzat asociate anumitor tipuri de PVU.

*Vaccinul anti-PVU nonavalent:* Vaccinul nonavalent reprezintă o suspensie pentru injectare intramusculară ce conține proteina virală L1 purificată pentru 9 tipuri de PVU (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58). Este disponibil în fiole de o singură doză sau în seringi preumplute. Ca și în cazul vaccinului tetravalent, cel nonavalent este produs pe substrat de drojzii și include adjuvantul AAHS. Fiecare doză de 0,5 ml de acest vaccin conține 30 µg de proteină L1 PVU-6, 40 µg de proteină L1 PVU-11, 60 µg de proteină L1 PVU-16, 40 µg de proteină L1 PVU-18, 20 µg de proteină L1 PVU-31, 20 µg de proteină L1 PVU-33, 20 µg de proteină L1 PVU-45, 20 µg de proteină L1 PVU-52 și 20 µg de proteină L1 PVU-58, adsorbite pe 500 µg de AAHS. Acest vaccin este indicat pentru folosire la femei și bărbați începând cu vârsta de 9 ani pentru prevenirea apariției leziunilor pre-canceroase și cancerelor de col uterin, vulvă, vagin sau anus cauzate de tipurile de PVU cu risc oncogen mare, și a verucilor (negilor) anogenitale, care sunt cauzat asociate anumitor tipuri de PVU.

### **Administrare, calendarul stipulat de producători și depozitare**

Pentru toate vaccinurile anti-PVU, calendarul vaccinării stipulat de producători depinde de vârsta persoanei vaccinate. Vaccinurile vor fi administrate intramuscular în regiunea deltoidă.

*Vaccinul anti-PVU bivalent:*<sup>37</sup> Fetelor și băieților de 9–14 ani le este recomandat calendarul cu 2 doze (0,5 ml la 0 și 5–13 luni). Dacă vârsta persoanei la momentul vaccinării

<sup>37</sup> Cervarix. Rezumatul caracteristicilor produsului. Agenția Europeană a Medicamentelor. Disponibil pe [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), accesat în februarie 2017;

vacinele conțin 20 µg de proteină L1 VPЧ-16 și 20 µg de proteină L1 VPЧ-18, adsorbite pe un sistem adjuvant patentat, care conține 500 µg de hidroxid de aluminiu și 50 µg de 3-O-desacil-4-monofosfolipid A (AS04). Această vacină este indicată pentru folosire femeilor și bărbaților de la vârsta de 9 ani pentru prevenirea apariției leziunilor anogenitale pre-canceroase ce afectează colul uterin, vulva, vaginul sau anusul, și a cancerelor cervical sau anal, care sunt cauzal asociate anumitor tipuri de VPЧ.

*Четырехвалентная вакцина:* Эта вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения и содержит очищенный L1 белок типов VPЧ 6, 11, 16 и 18. Она существует в однодозовой расфасовке или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Вакцина производится с использованием дрожжевого субстрата и включает в качестве адьюванта аморфный гидроксифосфат алюминия (AAHS). Каждая доза (0,5 мл) этой вакцины содержит 20 µg белка L1 VPЧ-6, 40 µg белка L1 VPЧ-11, 40 µg белка L1 VPЧ-16 и 20 µg белка L1 VPЧ-18, адсорбированных на 225 µg адьюванта. Эта вакцина предназначена для использования среди женщин и мужчин в возрасте 9 лет и старше для предотвращения предраковых поражений и рака шейки матки, влагалища и ануса, вызываемых типами VPЧ высокого риска, а также аногенитальных бородавок, появление которых связано со специфическими типами VPЧ.

*Девятивалентная VPЧ-вакцина:* Девятивалентная VPЧ-вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения и содержит очищенный L1 белок 9 типов VPЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). Эта вакцина существует в однодозовой расфасовке или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Как и в случае с четырехвалентной вакциной, эта вакцина производится с использованием дрожжевого субстрата и содержит AAHS адьювант. Каждая доза (0,5 мл) вакцины содержит 30 µg белка L1 VPЧ-16, 40 µg белка L1 VPЧ-11, 60 µg белка L1 VPЧ-16, 40 µg белка L1 VPЧ-18, 20 µg белка L1 VPЧ-31, 20 µg белка L1 VPЧ-33, 20 µg белка L1 VPЧ-45, 20 µg белка L1 VPЧ-52 и 20 µg белка L1 VPЧ-58, адсорбированных на 500 µg AAHS. Эта вакцина предназначена для использования среди лиц женского и мужского пола в возрасте 9 лет и старше для предотвращения предраковых поражений и рака шейки матки, влагалища и ануса, вызываемых типами VPЧ высокого риска, а также аногенитальных бородавок, появление которых связано со специфическими типами VPЧ.

### **Введение, календари прививок, рекомендуемые производителями, и хранение**

Календари прививок VPЧ-вакциной, рекомендуемые производителями, зависят от возраста реципиента. Вакцины должны вводиться внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

*Бивалентная VPЧ-вакцина*<sup>37</sup>. Для девочек и мальчиков в возрасте 9–14 лет рекомендуется двухдозовый календарь (0,5 мл в 0 и 5–13 месяцев). Если возраст во время введения первой

<sup>37</sup> Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), accessed February 2017.

cu prima doză este  $\geq 15$  ani, sunt recomandate 3 doze (0,5 ml la 0, 1 și 6 luni). A doua doză poate fi administrată de la 1 până la 2,5 luni de la prima doză, iar a treia doză – de la 5 până la 12 luni de la administrarea primei doze. Dacă, indiferent de vârstă, a doua doză de vaccin este administrată mai devreme de 5 luni după prima doză, întotdeauna va fi administrată și o a treia doză. Necesitatea unei doze de rapel nu a fost documentată.

*Vaccinul anti-PVU tetravalent*.<sup>38</sup> Fetelor și băieților de 9–13 ani le este recomandat calendarul de vaccinare cu 2 doze (0,5 ml la 0 și 6 luni). Dacă a doua doză de vaccin este administrată mai devreme de 6 luni de la prima doză, va fi administrată o a treia doză. Ca opțiune alternativă, vaccinul poate fi administrat în 3 doze (0,5 ml la 0, 2 și 6 luni). A doua doză va fi administrată nu mai devreme de 1 lună de la prima doză, iar a treia doză va fi administrată nu mai devreme de 3 luni de la a doua doză.

Fetelor și băieților cu vârsta de 14 ani sau mai mare vaccinul va fi administrat conform calendarului de 3 doze (0,5 ml la 0, 2 și 6 luni). A doua doză va fi administrată nu mai devreme de 1 lună după prima doză, iar a treia doză va fi administrată nu mai devreme de 3 luni după a doua doză. Necesitatea unei doze de rapel nu a fost documentată.

*Vaccinul anti-PVU nonavalent*.<sup>39</sup> Fetelor și băieților cu vârsta de 9–14 ani li se recomandă calendarul de imunizare cu 2 doze (0,5 ml la 0 și 5-13 luni). Dacă a doua doză de vaccin este administrată mai devreme de 5 luni de la prima doză, întotdeauna va fi necesar de administrat a treia doză. Vaccinul poate fi administrat în conformitate cu calendarul de 3 doze (0,5 ml la 0, 2 și 6 luni). A doua doză va fi administrată nu mai devreme de 1 lună de la prima doză, iar a treia doză va fi administrată nu mai devreme de 3 luni de la a doua doză. Dacă vârsta persoanei la momentul vaccinării este  $\geq 15$  ani, vaccinul 9-valent va fi administrat în conformitate cu calendarul de 3 doze (0,5 ml la 0, 2 și 6 luni).

*Depozitarea vaccinurilor anti-PVU*: Vaccinurile anti-PVU trebuie să fie păstrate la 2–8°C, fără a fi înghețate, urmând a fi administrate cât de curând posibil după scoaterea din frigider. Totuși, pentru vaccinul bivalent a fost demonstrată stabilitatea vaccinului la depozitarea în afara frigiderului în intervalul termic între 8°C și 25°C până la 3 zile, sau la temperaturi între 25°C și 37°C – până la 1 zi. Pentru vaccinul tetravalent, studiile au demonstrat stabilitatea vaccinului timp de 3 zile atunci când acesta este depozitat la temperaturi de la 8°C și până la 42°C. Pentru vaccinul nonavalent, datele denotă stabilitatea componentelor vaccinului până la 3 zile dacă este păstrat în conformitate cu regimul termic 8°C-25°C.

doze  $\geq 15$  let, recomandată introducerea 3-x doz (0.5 ml în 1, 1, 6 luni). Вторая доза может быть введена через 1-2.5 месяца после первой дозы, а третья доза – через 5-12 месяцев после первой дозы. В любом возрасте вторая доза вакцины вводится раньше, чем через 5 месяцев после первой дозы, и третья доза вакцины всегда должна вводиться. Необходимость введения бустерной дозы не установлена.

*Четырехвалентная ВПЧ-вакцина*<sup>38</sup>. Для девочек и мальчиков в возрасте 9-13 лет эта вакцина может вводиться в соответствии с двухдозовым календарем (0.5 мл в 0 и 6 месяцев). Если вторая доза вакцины вводится ранее чем через 6 месяцев после первой дозы, необходимо введение третьей дозы. С другой стороны, вакцина может вводиться в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через 1 месяц после первой дозы, а третья доза должна вводиться, по крайней мере, через 3 месяца после второй дозы.

В возрасте 14 лет девочкам и мальчикам вакцина должна вводиться в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через месяц после первой дозы, а третья – не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. В отношении бустерной дозы позиция не определена.

*Девятивалентная ВПЧ-вакцина*<sup>39</sup>. Для девочек и мальчиков в возрасте 9-14 лет рекомендуется двухдозовый календарь (0.5 мл в 0 и 5-13 месяцев) прививок. Если вторая доза вакцины вводится ранее, чем через 5 месяцев после первой дозы, третья доза всегда должна быть введена. Вакцина может вводиться и в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через месяц после первой дозы, а третья доза должна вводиться не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. Для лиц в возрасте 15 лет и старше рекомендуется вводить девятивалентную вакцину в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2 и 6 месяцев).

*Хранение ВПЧ-вакцин*: ВПЧ-вакцины должны храниться при температуре 2-8°C и не подвергаться замораживанию. ВПЧ-вакцины должны использоваться как можно раньше после того, как они извлечены из холодильника. Однако термостабильность бивалентной вакцины была продемонстрирована вне холодильника в течение до 3-х дней при температуре 8-25°C и до одного дня при температуре 25-37°C. Изучение термостабильности в отношении четырехвалентной вакцины показала, что вакцина сохраняет свою активность в течение 3-х дней при ее хранении при температуре от 8 до 42°C. Относительно девятивалентной вакцины изучение термостабильности продемонстрировало, что компоненты вакцины сохраняют свои свойства в течение 3 дней при температуре хранения от 8 до 25°C.

<sup>38</sup> Gardasil. Rezumatul caracteristicilor produsului. Agenția Europeană a Medicamentelor. Disponibil pe [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>39</sup> Gardasil 9. Rezumatul caracteristicilor produsului. Agenția Europeană a Medicamentelor. Disponibil pe [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>38</sup> Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), accessed February 2017.

<sup>39</sup> Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf), accessed February 2017.

## Иммунитет, эффективность и эффективность вакцин

Механизм защиты, вызываемой ВПЧ- вакцинами, основанный на данных исследований на экспериментальных моделях животных, связан с поликлональными нейтрализующими антителами в отношении основного белка оболочки вируса L1<sup>24</sup>. При клинических испытаниях вакцин пик уровня титра антител наблюдался через 4 недели после третьей дозы вакцины и снижался в течение первого года, а затем стабилизировался на постоянном уровне через 18 месяцев. Серологический ответ на вакцинацию значительно сильнее (в 1-4 раза), чем ответ на естественную инфекцию. Причины этого явления неясны, но могут быть связаны с лучшей активизацией/нацеленностью клеток лимфатических узлов вакцинами, чем инфекцией, и, возможно, с использованием адъювантов в существующих вакцинах. Долговечные плазмциты, находящиеся, главным образом, в костном мозге, постоянно продуцируют IgG-антитела и несут ответственность за длительное существование ВПЧ-специфических антител<sup>24</sup>.

Se consideră că anticorpii circulanți induși de vaccin ajung la locul infectării prin trans-sudarea activă a IgG în tractul genital feminin. De asemenea, imunizarea provoacă B-limfocitele de memorie, deși nu este clară contribuția acestora la protecția de lungă durată.<sup>40</sup> Eficacitatea protecției depinde de cantitatea, dar și de calitatea (afinitatea), anticorpilor induși de vaccin.<sup>41</sup> B-limfocitele de memorie induse de prima doză de vaccin au nevoie de cel puțin 4-6 luni pentru a se maturiza și diferenția în celule B cu afinitate mare. Această implică faptul că orice calendar de vaccinare trebuie să includă un interval de timp de cel puțin 4 luni între doza primară (prima doză) și rapelul primar (ultima doză) pentru reactivarea eficientă a B-limfocitelor de memorie și declanșarea diferențierii acestora în plasmocite producătoare de anticorpi. Calendarele cu două doze cu intervale mai scurte (primar – primar) ar putea să nu permită maturarea acestei afinități și s-ar putea solda cu scurtarea duratei de protecție. Există date contradictorii dacă calendarul de vaccinare cu o singură doză asigură un nivel adecvat de protecție. Un studiu recent a constatat că răspunsul imunitar la o singură doză de vaccin bivalent a oferit seroprotecție de 100% împotriva PVU-16 și PVU-18 până la 4 ani în cohorta dată.<sup>42</sup> Spre deosebire, un alt studiu a raportat că după 5 ani de monitorizare, femeile cărora li s-a administrat o singură doză de vaccin tetravalent aveau o incidență cumulativă mai mare (4,3%) de schimbări citologice de grad înalt, CIN, adenocarcinom in situ sau cancer cervical invaziv decât femeile ce au beneficiat de 2 doze (3,0% (P=0.04)).<sup>43</sup>

<sup>40</sup> Giannini SL et al. Imunitatea umorală și celulară cu limfocite B de memorie sporită folosind vaccinul cu VLP L1 PVU16/18 prezentat în combinație cu MPL / săruri de aluminiu (AS04) comparativ doar cu sărurile de aluminiu. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937-5949;

<sup>41</sup> Dauner JG et al. Caracterizarea răspunsurilor sistemice umorale cu anticorpi și celulare cu limfocitele B de memorie specifice PVU la femeile cărora li s-a administrat vaccin cu VLP L1 PVU16 fără adjuvanți. *Vaccine*, 2010;28(33):5407-5413;

<sup>42</sup> Safaeian M et al. Răspunsurile durabile cu anticorpi după administrarea unei doze de vaccin bivalent cu particule L1 analoge papilomavirusului uman într-un studiu privind vaccinurile din Costa Rica. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242-1250;

<sup>43</sup> Zeybek B, Rodriguez A. Compararea a impactului de lungă durată și rezultatelor clinice a dozei reduse și dozei standard de vaccin tetravalent împotriva papilomavirusului uman în Statele Unite: studiu de bază de date. Document prezentat în cadrul a 48-a Reuniuni anuale a Societății Oncologice Ginecologice; 12-15 martie 2017; National Harbor, MD. Disponibil pe [https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf\\_id=239030&searchstring=&coverage\\_day=0&nonus=0&page=1](https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1), accesat în mai 2017;

## Иммунитет, эффективность и эффективность вакцин

Механизм защиты, вызываемой ВПЧ- вакцинами, основанный на данных исследований на экспериментальных моделях животных, связан с поликлональными нейтрализующими антителами в отношении основного белка оболочки вируса L1<sup>24</sup>. При клинических испытаниях вакцин пик уровня титра антител наблюдался через 4 недели после третьей дозы вакцины и снижался в течение первого года, а затем стабилизировался на постоянном уровне через 18 месяцев. Серологический ответ на вакцинацию значительно сильнее (в 1-4 раза), чем ответ на естественную инфекцию. Причины этого явления неясны, но могут быть связаны с лучшей активизацией/нацеленностью клеток лимфатических узлов вакцинами, чем инфекцией, и, возможно, с использованием адъювантов в существующих вакцинах. Долговечные плазмциты, находящиеся, главным образом, в костном мозге, постоянно продуцируют IgG-антитела и несут ответственность за длительное существование ВПЧ-специфических антител<sup>24</sup>.

Циркулирующие антитела, вызванные вакцинацией, как считается, достигают места инфицирования благодаря активной трансудации IgG в женских половых органах. Иммунизация также выявляет В-клетки памяти, хотя их влияние на долгосрочную защиту неясно<sup>40</sup>. Эффективность защиты зависит от количества, но также и от качества сходства индуцированных вакциной антител<sup>41</sup>. В-клетки памяти, выявляемые в результате введения первой дозы вакцины, нуждаются, по крайней мере, в 4-6 месяцах для полного развития и дифференциации сходства В-клеток. Это означает, что любой календарь прививок должен включать, по крайней мере, четырехмесячный интервал между первой и последней дозами, чтобы эффективно реактивировать В-клетки памяти и запустить их дифференциацию в секретирующих антителах плазмцитов. Двухдозовые календари с укороченными интервалами могут препятствовать достижению этого сходства, что может привести к более короткой продолжительности эффективной защиты. Данные относительно того, вызывает ли использование однодозового календаря адекватный уровень защиты, противоречивы. Недавно проведенное исследование выявило, что ответ на одну дозу бивалентной вакцины вызывает 100% серозащиту в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в течение 4-х лет<sup>42</sup>. И, наоборот, другое исследование показало, что после 5-летнего наблюдения у женщин, получивших одну дозу четырехвалентной вакцины, были более высокие кумулятивная (4.3%) концентрация клеток, CIN, аденокарцинома in situ и инвазивный рак шейки матки, чем у женщин, получивших две дозы (3.0% (P=0.04))<sup>43</sup>.

<sup>40</sup> Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937-5949.

<sup>41</sup> Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407-5413.

<sup>42</sup> Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242-1250.

<sup>43</sup> Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12-15 March 2017; National Harbor, MD. Available at [https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf\\_id=239030&searchstring=&coverage\\_day=0&nonus=0&page=1](https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1), accessed May 2017.



Studiile clinice încă nu au identificat inechivoc cazuri de afecțiune printre persoanele vaccinate, ceea ce nu permite identificarea unui anumit prag minimal de anticorpi ce ar corela cu protecția împotriva CIN 2 sau 3 sau împotriva infecției persistente. Astfel, la momentul dat nu există încă nici o corelare imunologică. Testele specifice elaborate pentru evaluarea răspunsului imunitar includ: testul imuno-enzimatic pe bază de VLP, test imunologic competitiv cu anticorpi neutralizanți monoclonali marcați și reacția de neutralizare in vitro. Deoarece în studiile privind vaccinul bivalent și tetravalent au fost folosite teste serologice diferite, rezultatele acestora nu pot fi comparate direct. Informații suplimentare pot fi găsite în Recomandările privind asigurarea calității, siguranței și eficacității vaccinurilor cu particule analoge papilomavirusului uman recombinant și în Manualul de laborator al OMS privind papilomavirusul uman.<sup>44 45</sup>

Vaccinurile anti-PVU au fost licențiate pe baza demonstrării eficacității clinice a acestora la femeile tinere, iar pentru vaccinurile tetravalent și nonavalent, și la bărbății tineri. Extinderea vârstei asupra pre-adolescenților și adolescenților – fete și băieți – pentru toate cele 3 vaccinuri, în care efectuarea studiilor de eficacitate nu ar fi fezabilă (din considerente etice și din cauza timpului de monitorizare de la infectare până la dezvoltarea leziunilor detectabile) a fost autorizată deoarece studiile au demonstrat că răspunsul umoral la adolescente nu era inferior celui obținut la femei (corelare imunologică).

(i) Calendarul cu trei doze

Toate cele 3 vaccinuri anti-PVU au fost inițial licențiate și comercializate folosind calendarul de imunizare cu 3 doze. Totuși, pentru toate cele 3 vaccinuri ulterior a fost aprobat calendarul de imunizări cu 2 doze, reieșind din datele privind imunogenitatea. Autorizarea folosirii a două doze de vaccin se bazează pe demonstrarea non-inferiorității răspunsului imun comparativ cu femeile tinere la care eficacitatea a fost dovedită.

După imunizarea cu 3 doze, vaccinurile bivalent, tetravalent și nonavalent sunt foarte imunogene, răspunsul imunitar maximal fiind observat la fetele cu vârsta de 9–15 ani.<sup>46 47</sup> Titrele de anticorpi rămân la un nivel înalt cel puțin 10 ani pentru vaccinul bivalent cu seropozitivitate de

Неучтенные случаи среди вакцинированных лиц пока еще не четко определены при клинических исследованиях, мешая определению минимального уровня антител, который соответствовал бы защите от CIN 2 или 3 или от персистирующей инфекции. Таким образом, нет пока специфической иммунной взаимосвязи. Специфические тесты, которые разработаны для оценки иммунного ответа, включают иммуноферментный анализ на основе вирусоподобных частиц, конкурентный иммунологический анализ с мечеными нейтрализующими моноклональными антителами, конкурентный иммунологический тест с помеченными нейтрализующими моноклональными антителами и нейтрализацию in vitro. Различные серологические тесты использовались при испытаниях бивалентной и четырехвалентной вакцин, но результаты не могут быть сравнимы. Больше информации можно найти в Рекомендациях по обеспечению качества, безопасности и эффективности рекомбинантных вакцин, полученных на основе вирусоподобных частиц, против папилломавирусной инфекции человека и в Учебном лабораторном руководстве ВОЗ по папилломавирусной инфекции человека<sup>44,45</sup>.

ВПЧ-вакцины были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической действенности среди молодых взрослых женщин, а в отношении четырехвалентной и девятивалентной вакцин – также и среди взрослых мужчин. Расширение возрастных рамок в отношении доподросткового и подросткового возраста девочек и мальчиков для всех трех вакцин, испытания действенности которых было невозможно провести (по этическим соображениям и из-за времени, необходимого для наблюдения с момента инфицирования до развития выявляемых поражений), было допущено на основании исследований, которые продемонстрировали, что ответ в виде антител среди девочек подросткового возраста был не ниже, чем среди женщин.

(i) Трехдозовые календари прививок

Все три ВРЧ-вакцины изначально были лицензированы и вышли на рынок сбыта для применения в рамках трехдозового календаря прививок. Однако двухдозовый календарь был со временем одобрен в отношении всех вакцин на основании данных об иммуногенности. Одобрение двухдозового календаря было основано на демонстрации не меньшего иммунного ответа при сравнении с молодыми взрослыми женщинами, действенность вакцины среди которых была доказана.

После введения трех доз бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная вакцины показали высокую иммуногенность с наивысшим иммунным ответом среди девочек в возрасте 9-15 лет<sup>46, 47</sup>. Титры антител оставались высокими в течение, по крайней мере, 10 лет при использовании бивалентной вак-

<sup>44</sup> Recomandări privind asigurarea calității, siguranței și eficacității vaccinurilor cu particule analoge papilomavirusului uman recombinant. Disponibile pe [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex\\_4\\_Recommendations\\_recombinant\\_human\\_papillomavirus\\_virus-like\\_particle\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

<sup>45</sup> Manualul de laborator al OMS privind papilomavirusul uman. Disponibil pe [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO\\_IVB\\_10.12\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf), accesat în martie 2017;

<sup>46</sup> Schiller JT et al. Evaluare a studiilor clinice privind vaccinurile profilactice împotriva papilomavirusului uman. Vaccine, 2012;30 Suppl 5:F123-38;

<sup>47</sup> Van Damme P et al. Imunogenitatea și siguranța vaccinului anti-PVU 9-valent. Pediatrics. 2015;136(1):e28–39;

<sup>44</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Available at [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex\\_4\\_Recommendations\\_recombinant\\_human\\_papillomavirus\\_virus-like\\_particle\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>45</sup> WHO Human papillomavirus laboratory manual. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO\\_IVB\\_10.12\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf), accessed March 2017.

<sup>46</sup> Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

<sup>47</sup> Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. Pediatrics. 2015;136(1):e28–39.

100%,<sup>48, 49</sup> cel puțin 9,9 ani pentru vaccinul tetravalent,<sup>5, 50</sup> și cel puțin 5 ani pentru vaccinul nonavalent.<sup>51</sup>

Vaccinul tetravalent a fost evaluat în 3 studii în faza II/III. În cadrul studiului de monitorizare pe termen lung, ratele seropozitivității pentru testul imunologic al IgG totale Luminex au constituit 97,6%, 96,3%, 100% și 91,4% pentru tipurile anti-PVU 6, 11, 16 și 18.<sup>50</sup> În aceste studii de pre-licențiere efectuate la beneficiarii de vaccin ce n-au fost încă infectați cu PVU au constatat o eficacitate mare împotriva leziunilor cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt (98,2% ÎI 95%: 93,3–99,8) pentru CIN2+ și (100% ÎI 95%: 82,6–100) pentru neoplaziile vulvare intraepiteliale de gradul 2+ sau neoplaziile vaginale intraepiteliale de gradul 2+ cauzate de tipurile PVU incluse în vaccin.<sup>52</sup> Eficacitatea clinică împotriva infecției și leziunilor cervicale, vaginale și vulvare de orice grad a fost demonstrată pentru vaccinul tetravalent.<sup>53</sup>

Eficacitatea vaccinului bivalent a fost evaluată în cadrul a 2 studii în faza III.<sup>54, 55</sup> În ambele studii s-a observat o eficacitate înaltă împotriva infecției și leziunilor cervicale asociate cu PVU-16 și PVU-18 la femeile neinfectate cu PVU (grupul fără PVU).<sup>54, 55</sup> Un studiu a demonstrat o eficacitate de 64,9% (ÎI 95%: 52,7–74,2) împotriva CIN2+ și 93,2% (ÎI 95%: 78,9–98,7) împotriva CIN3+ la femeile fără PVU, indiferent de tipul PVU.<sup>54</sup> Celălalt studiu a demonstrat o eficacitate de 80,8% (ÎI 95%: 52,6–93,5) împotriva CIN2+ la femeile fără PVU, indiferent de tipul virusului.<sup>56</sup>

цины при 100% серопозитивности<sup>48, 49</sup> в течение не менее 9.9 лет при использовании четырехвалентной вакцины<sup>5, 50</sup> и в течение не менее 5 лет при использовании девятивалентной вакцины<sup>51</sup>.

Четырехвалентная вакцина оценивалась при проведении 3-х испытаний во 2/3 фазе. В рамках исследования с долгосрочным наблюдением уровни серопозитивности в отношении IgG, по данным иммунологического теста люминекс (Luminex), были 97.6, 96.3, 100 и 91.4% для ВПЧ 6, 11, 16 и 18 соответственно<sup>50</sup>. Высокая действенность вакцины относительно высококачественных поражений шейки матки, наружных женских половых органов и влагалища (98.2%, 95% ДИ: 93.3-99.8) в отношении CIN 2+ и (100%, 95% ДИ: 82.6-100) в отношении интраэпителиальной неоплазии наружных женских половых органов CIN 2+ и интраэпителиальной неоплазии влагалища в отношении CIN 2+ благодаря наличию типов ВПЧ в вакцине была зарегистрирована в процессе осуществления предлицензионных испытаний среди реципиентов вакцины, которые не были инфицированы ВПЧ<sup>52</sup>. Клиническая действенность вакцины в отношении инфекции и поражений шейки матки, влагалища и наружных половых органов, независимо от их тяжести, была продемонстрирована при использовании четырехвалентной вакцины<sup>53</sup>.

Действенность бивалентной вакцины была оценена в рамках 2-х испытаний во 2-й фазе<sup>54, 55</sup>. В обоих исследованиях наблюдалась высокая действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, ассоциируемых с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, среди женщин, не инфицированных ВПЧ («наивных» в отношении ВПЧ)<sup>54, 55</sup>. В одном исследовании действенность относительно типа ВПЧ была 64.9% (95% ДИ: 52.7-74.2) в отношении CIN 2+ и 93.2% (95% ДИ: 78.9-98.7) в отношении CIN 3+ среди «наивных» в отношении ВПЧ женщин<sup>54</sup>. В другом исследовании действенность в отношении CIN 2+ безотносительно типа ВПЧ была 80.8% (95% ДИ: 52.6-93.5) среди «наивных» в отношении ВПЧ женщин<sup>56</sup>.

<sup>48</sup> Naud PS et al. Eficacitatea, imunogenitatea și siguranța durabilă a vaccinului PVU-16/18 cu adjuvant AS04. Hum Vaccin Immunother. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162;

<sup>49</sup> Schwarz TF et al. Monitorizarea timp de 10 ani a imunogenității și siguranței vaccinului împotriva papilomavirusului uman (PVU)-16/18 cu adjuvant AS04 administrat fetelor de 10–14 ani. Abstract la WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brazilia. Disponibil pe <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, accesat în aprilie 2017;

<sup>50</sup> Nygard M et al. Evaluarea răspunsului imunologic de lungă durată împotriva papilomavirusului uman 6 (PVU6), -11, -16 și -18 inclus de vaccinul anti-PVU tetravalent. Clin Vaccine Immunology 2015;22(8):943–948;

<sup>51</sup> Joura EA. Introducerea memoriei imunitare după administrarea vaccinului anti-PVU 9-valent. Organizația Europeană de Cercetări în materie de Infecții Genitale și Neoplazii (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 iunie 2016. Prezentarea OC 06-02. Disponibilă pe: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accesată în aprilie 2017;

<sup>52</sup> Kjeur SK et al. Analiză agregată al eficacității profilactice continue a vaccinului tetravalent împotriva papilomavirusului uman (tipurile 6/11/16/18) în combaterea leziunilor genitale cervicale și genitale externe de grad înalt. Cancer Prev Res 2009; 2:868–878;

<sup>53</sup> Garland SM et al. Impactul și eficacitatea vaccinului tetravalent împotriva papilomavirusului uman: evaluare sistematică a experienței reale timp de 10 ani. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527;

<sup>54</sup> Lehtinen M et al. Eficacitatea generală a vaccinului PVU-16/18 cu adjuvant AS04 împotriva neoplaziilor cervicale intraepiteliale de gradul 3 sau mai mari: analiza de final al studiului randomizat, dublu orb, de 4 ani, PATRICIA. Lancet Oncol 2012; 13: 89–99;

<sup>55</sup> Hildesheim A et al. Eficacitatea vaccinului PVU-16/18: constatările finale conform protocolului rezultatelor fazei orbe a studiului randomizat privind vaccinurile PVU-16/18 din Costa Rica. Vaccine 2014; 32, (39) 5087–5097;

<sup>56</sup> Lang Kuhs KA et al. Efectul diverselor criterii serologice și ADN pentru papilomavirusul uman asupra estimărilor eficacității vaccinurilor. Am.J Epidemiol 2014; 180, (6) 599–607;

<sup>48</sup> Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.

<sup>49</sup> Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brazil. Available at <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, accessed April 2017.

<sup>50</sup> Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. Clin Vaccine Immunology 2015;22(8):943–948.

<sup>51</sup> Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Available at: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed April 2017.

<sup>52</sup> Kjeur SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer Prev Res 2009; 2:868–878.

<sup>53</sup> Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.

<sup>54</sup> Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012; 13: 89–99.

<sup>55</sup> Hildesheim A et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. Vaccine 2014; 32, (39) 5087–5097.

<sup>56</sup> Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. Am.J Epidemiol 2014; 180, (6) 599–607.

Imunogenitatea vaccinurilor bivalent și tetravalent a fost comparată într-un studiu de comparație directă a acestora. Anticorpii neutralizanți împotriva PVU-16 și PVU-18 erau de 3,7 ori, respectiv 7,3 ori mai mare, pentru vaccinul bivalent comparativ cu cel tetravalent la femeile de 18–26 ani la 7 luni după inițierea curei de vaccinare.<sup>57</sup> După 60 de luni de monitorizare, titrele medii geometrice (GMT) erau sistematic mai mari la persoanele cărora le-a fost administrat vaccinul bivalent în toate straturile de vârstă (18–45 ani): de 2,3 ori, respectiv 7,8 ori, mai mare pentru PVU-16 și de 7,8 ori, respectiv 12,1 ori, mai mare pentru PVU-18.<sup>58</sup> Totuși, relevanța clinică a acestor constatări nu este clară, din moment ce nu a fost determinată corelația cu protecția oferită.

Două studii randomizate, cu grupuri de control, au comparat calendarul de 3 doze al vaccinului nonavalent cu 3 doze ale vaccinului tetravalent la femeile de 16–26 ani<sup>59</sup> și la fetele de 9–15 ani.<sup>60</sup> La fetele de 9–15 ani nu s-a atestat o diferență semnificativă sau o inferioritate în valorile GMT pentru tipurile de PVU din componența ambelor vaccinuri (tipurile 6, 11, 16 și 18) la 7 luni după imunizare. Vaccinul anti-PVU nonavalent a demonstrat valori GMT substanțial mai mari pentru tipurile neincluse în vaccinul tetravalent (tipurile 31, 33, 45, 52 și 58) decât pentru vaccinul anti-PVU tetravalent. În ambele grupuri de vaccin s-a atestat o rată de seroconversie de 100% pentru tipurile PVU 6, 11, 16 și 18 la 7 luni după imunizare. La femeile de 16–26 ani nu s-a atestat o diferență semnificativă sau inferioritate în valorile GMT pentru PVU-6 și PVU-16 la 7 luni și la 24 luni după vaccinare între vaccinurile anti-PVU nonavalent și tetravalent. Vaccinul tetravalent a arătat valori GMT mai mari pentru PVU-11, însă vaccinul nonavalent nu era inferior, în timp ce vaccinul nonavalent a demonstrat valori GMT mai mari pentru PVU-18. Vaccinul nonavalent a demonstrat, de asemenea, valori GMT considerabil mai mari pentru tipurile PVU 31, 33, 45, 52 și 58 comparativ cu vaccinul tetravalent la 7 și 24 luni. Ratele de seroconversie nu erau semnificativ diferite între vaccinuri pentru tipurile PVU 6, 11, 16 și 18 la 7 luni și 24 luni, cu excepția PVU-18 la 24 luni, unde vaccinul nonavalent avea avantaj. Vaccinul nonavalent a demonstrat o seropozitivitate mai mare pentru tipurile PVU 31, 33, 45, 52 și 58 la 7 luni și 24 luni. Referitor la imunogenitatea legată de tipurile PVU 6, 11, 16 și 18, nu s-a constatat o diferență semnificativă între vaccinurile anti-PVU nonavalent și tetravalent. Totuși, referitor la rezultatele clinice legate de tipurile PVU 31, 33, 45, 52 și 58, vaccinul nonavalent a demonstrat o eficacitate înaltă împotriva infecției persistente la 6 luni și 12 luni, CIN1, CIN 2 și CIN 2+ comparativ cu vaccinul tetravalent.<sup>59, 61</sup>

<sup>57</sup> Einstein MH et al. Comparația imunogenității și siguranței vaccinurilor împotriva cancerului cervical cauzat de papilomavirusul uman Cervarix TM și Gardasil R la femeile sănătoase de 18-45 ani. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719;

<sup>58</sup> Einstein M. Comparația imunogenității și siguranței de lungă durată a vaccinului împotriva papilomavirusului uman (PVU)-16/18 cu adjuvant AS04 și vaccinului PVU-6/11/16/18 la femeile sănătoase de 18-45 ani: analiza la final de studiu randomizat în faza III. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Dec; 10(12): 3435–3445;

<sup>59</sup> Joura EA et al. Vaccinul anti-PVU 9-valent împotriva infecției și neoplaziilor intraepiteliale la femei. *NEJM* 2015;372(8):711–723;

<sup>60</sup> Vesikari T et al. Studiu randomizat, dublu orb, în faza III, al imunogenității și siguranței vaccinului cu particule analoge L1 al papilomavirusului uman 9-valent (V503) comparativ cu Gardasil® la fetele de 9–15 ani. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998;

<sup>61</sup> Studii randomizate cu grup de control privind vaccinurile împotriva papilomavirusului uman: evaluări sistematice elaborate de Cochrane Response, Londra, Regatul Unit. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04\\_Clinical\\_trials\\_of\\_PVU\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_PVU_vaccines.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

Иммуногенность бивалентной и четырехвалентной вакцин сравнивалась в рамках проведения идентичного параллельного испытания. Нейтрализующие антитела в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 были в 3.7 и 7.3 раза соответственно выше при использовании бивалентной вакцины по сравнению с четырехвалентной вакциной у женщин в возрасте 18-26 лет через 7 месяцев после начала курса вакцинации<sup>57</sup>. Через 60 месяцев наблюдения средние геометрические величины титров (GMT) были значительно выше среди всех возрастных групп (18-45 лет) у тех, кто получил бивалентную вакцину: в 2.3-3.8 раз выше в отношении ВПЧ-16 и в 7.7-12 раз выше в отношении ВПЧ-18<sup>58</sup>. Однако клиническая значимость этих находок неясна, так как корреляция с защитой не была определена.

Два рандомизированных испытания с контролем сравнивали результаты введения 3-х доз девятивалентной и четырехвалентной вакцин среди женщин в возрасте 16-26 лет<sup>59</sup> и девочек в возрасте 9-15 лет<sup>60</sup>. Среди девочек в возрасте 9-15 лет не отметились через 7 месяцев значительного различия и снижения GMT в отношении типов ВПЧ, включенных в эту и другую вакцины (типы 6, 11, 16 и 18). Девятивалентная ВПЧ-вакцина вызывала заметно более высокую GMT в отношении типов вируса, не включенных в четырехвалентную вакцину (типы 31, 33, 45, 52 и 58), чем четырехвалентная вакцина. Уровень сероконверсии в 100% в отношении типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 через 7 месяцев наблюдался при использовании обеих вакцин. Среди женщин в возрасте 16-26 лет не отмечалось выраженного различия и снижения GMT в отношении ВПЧ-6 и ВПЧ-16 через 7 и 24 месяца между девятивалентной и четырехвалентной вакцинами. При использовании четырехвалентной вакцины наблюдалась более высокая GMT в отношении ВПЧ-11, но при использовании девятивалентной вакцины она не снижалась, хотя при этом наблюдалась более высокая GMT в отношении ВПЧ-18. Использование девятивалентной ВПЧ-вакцины вызывало также заметно большее увеличение GMT в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, чем при четырехвалентной вакцине, через 7 и 24 месяца. Уровни сероконверсии не сильно отличались при использовании обеих вакцин в отношении типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 через 7 и 24 месяца, за исключением типа 18 через 24 месяца, в отношении которого при использовании девятивалентной вакцины отмечались более высокие показатели. Девятивалентная вакцина вызывала более высокую серопозитивность в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 через 7 и 24 месяца. В отношении иммуногенности типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 не наблюдалось значительных различий при использовании этих вакцин. Однако клинические результаты в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 при использовании девятивалентной вакцин продемонстрировали более высокую действенность через 6 и 12 месяцев относительно CIN 1, CIN 2 и CIN2+ по сравнению с четырехвалентной вакциной<sup>59, 61</sup>.

<sup>57</sup> Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.

<sup>58</sup> Einstein M. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Dec; 10(12): 3435–3445.

<sup>59</sup> Joura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

<sup>60</sup> Vesikari T et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.

<sup>61</sup> Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04\\_Clinical\\_trials\\_of\\_HPV\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1), accessed February 2017.



(ii) Calendarul cu două doze<sup>62</sup>

Rezultatele evaluării sistematice<sup>63, 61</sup> denotă că imunogenitatea a 2 doze de vaccin anti-PVU la fetele de 9–14 ani nu era inferioară calendarului cu 3 doze la femeile de 15–24 ani.<sup>64</sup>

În 4 studii randomizate (1 vizând vaccinul tetravalent, 2 – cel bivalent, și 1 – nonavalent)<sup>65, 66, 67, 68</sup> și 2 studii nerandomizate<sup>69, 70</sup> (vizând vaccinurile tetravalent și bivalent), au fost comparate rezultatele imunogenității folosind calendarul cu 2 doze (0 și 6 luni, unele – cu un braț de 0 și 12 luni) la fetele de 9–14 ani și calendarul cu 3 doze (0 și 1 luni, sau 2 și 6 luni) la femeile tinere de 15–26 ani. În studiile randomizate, cele 2 doze administrate fetelor nu erau inferioare sau chiar au depășit valori GMT pentru cele 3 doze la femeile tinere pentru toate cele 9 tipuri PVU măsurate, cu excepția PVU-45 (non-inferioritate neconcludentă). În aspect de seroconversie la 7 luni de la administrare, nu s-a atestat o diferență semnificativă între grupuri pentru toate cele 9 tipuri PVU evaluate. În cele 2 studii nerandomizate, valorile GMT pentru 2 doze nu erau inferioare pentru PVU-11 și PVU-18, însă rezultatele erau neconcludente pentru PVU-6 și PVU-16; nu s-a constatat seroconversie.<sup>61</sup>

Un studiu recent a comparat imunogenitatea vaccinului anti-PVU nonavalent administrat în 2 doze la fete și băieți cu 3 doze la femeile tinere.<sup>71</sup> La 4 săptămâni după administrarea ultimei doze, producția de anticorpi anti-PVU la fetele și băieții de 9–14 ani vaccinați cu 2 doze separat la 6 sau 12 luni nu era inferioară răspunsului umoral anti-PVU la adolescențele și femeile tinere ce au beneficiat de 3 doze ( $P < 0,001$  pentru fiecare tip de PVU).

<sup>62</sup> De remarcat, vaccinurile nu sunt licențiate pentru calendarul de 2 doze în toate țările;

<sup>63</sup> D'Addario M et al. Vaccinurile anti-PVU: evaluare sistematică a literaturii privind calendarele alternative de vaccinare. Raport pentru OMS. Institutul de Medicină Socială și Preventivă (ISPM), Universitatea de la Berna, Elveția (24 iunie 2014). Recomandări bazate pe dovezi privind calendarele de vaccinare împotriva papilomavirusului uman (PVU): document de referință pentru dezbaterile SAGE. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății 2014; Anexa 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_PVU\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_PVU_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1), accesat în iulie 2014);

<sup>64</sup> Gradarea dovezilor științifice – tabelul II: imunogenitatea a 2 doze comparativ cu 3 doze de vaccin anti-PVU la fetele imunocompetente. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PVU\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/PVU_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>65</sup> Dobson SRM et al. Imunogenitatea a 2 doze de vaccin anti-PVU la adolescenții tineri comparativ cu 3 doze la femeile tinere: studiu clinic randomizat. JAMA 2013;309(17):1793–1802;

<sup>66</sup> Romanowski B et al. Imunogenitatea durabilă a vaccinului PVU-16/18 cu adjuvant AS04 administrat adolescențelor conform calendarului cu 2 doze: date clinice pentru 5 ani și predicțiile modelate dintr-un studiu randomizat. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016;12(1):20–29;

<sup>67</sup> Studiu în faza III privind calendarul cu 2 doze al unui vaccin multivalent (V503) împotriva papilomavirusului uman (PVU) administrat fetelor de 9-14 ani comparativ cu femeile tinere de 16-26 ani (V503-010). Disponibil pe <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accesat în septembrie 2016;

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. Studiu randomizat deschis de comparație a calendarului de vaccinare cu 2 doze de vaccin împotriva papilomavirusului uman 16/18 cu adjuvant AS04 la fetele de 9–14 ani comparativ cu calendarul cu 3 doze la femeile de 15-25 ani. J Infect Dis. 2016 Aug 15;214(4):525–536;

<sup>69</sup> Lazcano-Ponce E et al. Depășirea barierelor pentru vaccinarea anti-PVU: non-inferioritatea răspunsului de anticorpi la vaccinul împotriva papilomavirusului uman 16/18 la adolescențele vaccinate cu 2 doze comparativ cu 3 doze la 21 luni după imunizare. Vaccine 2014;32:725–732;

<sup>70</sup> Hernandez-Avila M et al. Evaluarea imunogenității vaccinului anti-PVU tetravalent folosind 2 sau 3 doze la 21 luni după imunizare: mecanism de supraveghere epidemiologică pentru scheme de vaccinare alternate. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016;12(1)30–38;

<sup>71</sup> Iversen OE et al. Imunogenitatea vaccinului anti-PVU 9-valent administrat în 2 doze la fete și băieți comparativ cu 3 doze la femei. JAMA. 2016 Dec 13;316(22):2411–2421;

(ii) Двухдозовые календари<sup>62</sup>

Результаты систематизированного анализа<sup>51, 63</sup> показывают, что иммуногенность при введении 2-х доз ВПЧ-вакцины девочкам в возрасте 9-14 лет не слабее, чем при введении 3-х доз женщинам в возрасте 15-24 лет<sup>64</sup>.

При проведении 4-х рандомизированных исследований (1 - с четырехвалентной, 2 - с бивалентной и 1 - с девятивалентной вакцинами)<sup>65, 66, 67, 68</sup> и 2-х нерандомизированных испытаний<sup>69, 70</sup> (с четырехвалентной и бивалентной вакцинами) сравнивались результаты иммуногенности при использовании двухдозового календаря (0, 6 месяцев и иногда 0, 12 месяцев) среди девочек в возрасте 9-14 лет и трехдозового календаря (0, 1 или 2, 6 месяцев) среди молодых женщин в возрасте 15-26 лет. При рандомизированных исследованиях с 2 дозами вакцины, вводимых девочкам, результаты были не хуже, или GMT была выше, чем у молодых женщин, получивших 3 дозы вакцины, в отношении всех 9 типов ВПЧ, кроме ВПЧ-45 (не хуже, но неубедительно). В отношении сероконверсии через 7 месяцев не отмечалось значительного отличия между группами касательно всех 9-ти типов ВПЧ. В двух нерандомизированных исследованиях с использованием 2-х доз вакцины GMT была не хуже в отношении ВПЧ-11 и ВПЧ-18, но неубедительна в отношении ВПЧ-6 и ВПЧ-16; данные по сероконверсии не сообщались<sup>61</sup>.

Недавно проведенное исследование сравнивало иммуногенность девивалентной ВПЧ-вакцины в двухдозовом режиме среди девочек и мальчиков с трехдозовым режимом среди женщин<sup>71</sup>. Через 4 недели после последней введенной дозы вакцины ответы в виде антител к ВПЧ у девочек и мальчиков в возрасте 9-14 лет, получивших две дозы отдельно в 6 или 12 месяцев, были не хуже, чем ответы в виде антител к ВПЧ среди девочек-подростков и молодых женщин, получивших 3 дозы вакцины ( $P < 0,001$  в отношении каждого типа ВПЧ).

<sup>62</sup> Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.

<sup>63</sup> D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014; Annex 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPV\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1), accessed July 2014).

<sup>64</sup> Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf), accessed February 2017.

<sup>65</sup> Dobson SRM et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013;309(17):1793–1802.

<sup>66</sup> Romanowski B et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016;12(1):20–29.

<sup>67</sup> A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. J Infect Dis. 2016 Aug 15;214(4):525–536.

<sup>69</sup> Lazcano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. Vaccine 2014;32:725–732.

<sup>70</sup> Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016;12(1)30–38.

<sup>71</sup> Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. JAMA. 2016 Dec 13;316(22):2411–2421.

Patru studii au constatat o eficacitate înaltă a vaccinului după administrarea unei singure doze de vaccin bivalent sau tetravalent.<sup>72 73 74 75</sup> Totuși, interpretarea studiilor în care s-au regăsit femeile cu calendar incomplet al vaccinării este limitată de câțiva factori, inclusiv de faptul că femeile nu au fost randomizate în funcție de numărul de doze, dimensiunea eșantionului și de numărul mic de infecții incidente sau persistente.

Actualele dovezi sugerează că cele 3 vaccinuri anti-PVU licențiate au o eficacitate relativ similară în prevenirea cancerului de col uterin.<sup>4</sup>

Referitor la impactul programelor de vaccinare la nivel de populație, există dovezi ale descreșterii numărului de patologii cervicale de grad înalt la femeile tinere<sup>76 77 78</sup> și că vaccinarea reduce semnificat prevalența tipurilor de PVU cu risc mare printre femeile tinere.<sup>79</sup>

Programele de vaccinare anti-PVU sunt eficiente, de asemenea, în reducerea incidenței verucilor anogenitale. Vaccinul tetravalent, care include PVU-6 și PVU-11 – tipurile ce cauzează cel mai frecvent negii anogenitali – asigură o protecție înaltă împotriva verucilor anogenitale la bărbați și femei și împotriva leziunilor pre-canceroase anogenitale la bărbații sensibili de 16–26 ani; introducerea acestui vaccin a fost urmată de o scădere rapidă a prevalenței verucilor genitale.<sup>53</sup> La persoanele vaccinate seronegative, au fost observate rate înalte de seroconversie și un titru înalt de anticorpi anti-PVU împotriva VLP PVU-6 și PVU-11 la femeile de 9–45 ani și la bărbații de 9–26 ani.<sup>80</sup> Studiile privind eficacitatea vaccinurilor au demonstrat că la persoanele neinfectate cu PVU vaccinul anti-PVU tetravalent oferea o protecție de aproximativ 100% împotriva verucilor anogenitale asociate tipurilor PVU-6 și PVU-11, cu o eficacitate de circa 83% pentru toate verucile anogenitale.<sup>81</sup> Dacă sunt luate în calcul și femeile tinere vaccinate fără a ține cont de expunerea lor

При 4-х исследованиях была выявлена высокая эффективность вакцины после введения одной дозы бивалентной или четырехвалентной вакцины<sup>72, 73, 74, 75</sup>. Однако интерпретация испытаний, которые включали женщин с незавершенным календарем прививок, ограничена рядом факторов, включая то, что женщины не были рандомизированы по числу доз, размеру выборки и низкому уровню заболеваемости или стойкости инфекции.

Существующие данные дают право полагать, что 3 лицензированные ВПЧ-вакцины имеют относительно одинаковую эффективность в предотвращении рака шейки матки<sup>4</sup>.

Относительно вклада программ иммунизации на популяционном уровне есть данные снижения в большой степени патологических изменений шейки матки среди молодых женщин<sup>76, 77, 78</sup> и снижения распространенности типов ВПЧ высокого риска среди молодых женщин<sup>79</sup>.

Программы ВПЧ-вакцинации также эффективны в отношении снижения заболеваемости аногенитальными бородавками. Четырехвалентная вакцина, которая включает ВПЧ-6 и ВПЧ-11, т.е. типы ВПЧ, которые обычно вызывают аногенитальные бородавки, предоставляет высокого уровня защиты от этих бородавок среди мужчин и женщин и от аногенитальных предраковых поражений среди восприимчивых мужчин в возрасте 16-24 лет; за внедрением этой вакцины последовало быстрое снижение пораженности генитальными бородавками<sup>53</sup>. У серонегативных реципиентов вакцины высокие уровни сероконверсии и высокие уровни антител к ВПЧ в отношении типов ВПЧ-6 и ВПЧ-11 VLP наблюдались среди женщин в возрасте 8-45 лет и мужчин в возрасте 9-26 лет<sup>80</sup>. Исследования в области действенности вакцины показали, что среди «наивных» в отношении ВПЧ лиц четырехвалентная ВПЧ-вакцина вызывает почти 100% защиту от аногенитальных бородавок, ассоциируемых с ВПЧ-6 и ВПЧ-11 с действенностью около 83% в отношении всех аногенитальных бородавок<sup>81</sup>. При вакцинации молодых женщин независимо от их предыдущей подверженности воздействию ВПЧ (имеющих максимум 4-х сексуальных партнеров в жизни и не имеющих патологических мазков из шейки матки в анамнезе) действенность в отношении аногенитальных борода-

<sup>72</sup> Kreimer AR et al. Evaluarea de tip "demonstrarea principiului" al eficacității a mai puțin de 3 doze de vaccin bivalent PVU16/18. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451;

<sup>73</sup> Basu P et al. Mai puțin de 3 doze de vaccin anti-PVU – evaluarea eficacității comparativ cu valorile finale virusologice și de suportare a maladiei. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402;

<sup>74</sup> Sankaranarayanan R et al. Immunogenitatea și infecția PVU după 1, 2 sau 3 doze de vaccin anti-PVU tetravalent la fetele din India: studiu de cohortă prospectiv multicentric. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77;

<sup>75</sup> Markowitz LM et al. Eficacitatea înaltă în funcție de prevalența de tip al vaccinului după administrarea 1, 2 sau 3 doze de vaccin anti-PVU tetravalent, Statele Unite. *PVU* 2017, 2 martie 2017;

<sup>76</sup> Gertig DM et al. Impactul programului de vaccinare anti-PVU la nivel de populație asupra patologiei cervicale: studiu al legăturii între date. *BMC Med*, 2013;11:227;

<sup>77</sup> Powell SE et al. Impactul vaccinării împotriva papilomavirusului uman (PVU) asupra prevalenței leziunilor cervicale pre-canceroase asociate PVU 16/18. *Vaccine*, 2012;31:109–113;

<sup>78</sup> Cuschieri K. Descreșterea considerabilă a numărului de infecții clinic relevante cu papilomavirusul uman cu risc oncogen mare (PVU-RM) în Scoția. 6-4-2017. Abstract la Conferința anuală a societății de microbiologie 2017, Edinburgh, Regatul Unit. Disponibil pe <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, accesat în aprilie 2017;

<sup>79</sup> Tabrizi SN et al. Evaluarea imunității de grup și a protecției încrucișate după programul de vaccinare împotriva papilomavirusului uman din Australia: studiu transversal repetat. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966;

<sup>80</sup> McCormack PL. Vaccinul tetravalent recombinant împotriva papilomavirusului uman (tipurile 6, 11, 16, 18) (Gardasil®): evaluare a folosirii acestuia în prevenirea leziunilor anogenitale pre-canceroase, cancerului cervical sau anal și a verucilor genitale. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283;

<sup>81</sup> Muñoz N et al. Impactul vaccinului împotriva papilomavirusului uman (PVU)-6/11/16/18 asupra tuturor afecțiunilor genitale asociate infecției PVU la femeile tinere. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339;

<sup>72</sup> Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.

<sup>73</sup> Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402.

<sup>74</sup> Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.

<sup>75</sup> Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV* 2017, 2 March 2017.

<sup>76</sup> Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

<sup>77</sup> Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

<sup>78</sup> Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Available at <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, accessed April 2017.

<sup>79</sup> Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

<sup>80</sup> McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

<sup>81</sup> Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

anterioară la PVU (relații intime cu nu mai mult de 4 parteneri sexuali pe tot parcursul vieții și lipsa modificărilor patologice în frotiul cervical în anamneză), eficacitatea împotriva tuturor verucilor anogenitale constituia 62%.<sup>82</sup> În unele țări a fost semnalată o descreștere considerabilă a numărului de cazuri de veruci genitale după introducerea la nivel național a programului de vaccinare anti-PVU folosind vaccinul tetravalent, cu reduceri observate și la bărbații tineri nevaccinați acolo unde existau programe de vaccinare doar a femeilor, ceea ce denotă protecția de grup.<sup>83 84 85 86</sup> Într-un studiu nu s-a atestat o diferență statistic semnificativă între incidența verucilor genitale asociate tipurilor PVU 6 și PVU 11 în cohortele cu vaccin nonavalent și tetravalent.<sup>59</sup> Mai există, de asemenea, dovezi, deși controversate, că vaccinul bivalent ar putea asigura un anumit nivel de protecție încrucișată împotriva verucilor anogenitale, deși cu o eficacitate mai mică decât protecția directă oferită de vaccinul tetravalent.<sup>87 88 89 90</sup>

Există dovezi contradictorii cu privire la faptul dacă vaccinurile anti-PVU sunt eficiente în prevenirea leziunilor anogenitale pre-canceroase asociate tipurilor de PVU conținute în vaccin la femeile cu dovezi certe de expunere anterioară la PVU de același tip ca cel pe care-l conține vaccinul.<sup>91 92</sup>

Dovezile sugerează că imunizarea bărbaților cu vaccin anti-PVU tetravalent induce titre de anticorpi anti-PVU în cavitatea orală și că acestea sunt corelate cu nivelurile circulante.<sup>93</sup> Un studiu asupra vaccinului bivalent a constatat o eficacitate estimativă a vaccinului de 93,3% împotriva infecției orale cu PVU-16 și PVU-18 la aproximativ 4 ani după prima vaccinare.<sup>94</sup>

<sup>82</sup> Gradarea dovezilor științifice – tabelul IV: protecția împotriva verucilor anogenitale oferită de vaccinarea anti-PVU la fetele imunocompetente. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PVU\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/PVU_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf);

<sup>83</sup> Bollerup S et al. Reducerea considerabilă a incidenței verucilor genitale la bărbații tineri după 5 ani de la introducerea programului danez de vaccinare împotriva papilomavirusului uman la fete și femei. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42;

<sup>84</sup> Ali H et al. Verucile genitale la tinerii australieni după 5 ani de la lansarea programului național de vaccinare împotriva papilomavirusului uman: datele de supraveghere naționale. *BMJ*, 2013;346:f2032;

<sup>85</sup> Garland SM et al. Vaccinul tetravalent împotriva papilomavirusului uman pentru prevenirea afecțiunilor anogenitale. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43;

<sup>86</sup> Giuliano AR et al. Eficacitatea vaccinului anti-PVU tetravalent împotriva infecției și bolii PVU la bărbați. *N Engl J Med* 2011;364:401e11;

<sup>87</sup> Howell-Jones R et al. Scăderea numărului de veruci genitale la femeile tinere din Anglia asociată vaccinării împotriva PVU 16/18: studiu ecologic. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403;

<sup>88</sup> Blomberg M et al. Diminuarea marcată a riscului de dezvoltare a verucilor genitale după vaccinarea împotriva papilomavirusului uman: monitorizare la nivel național a fetelor vaccinate și nevaccinate din Danemarca. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934;

<sup>89</sup> Szarewski A et al. Eficacitatea vaccinului PVU-16/18 cu adjuvant AS04 în combaterea tipurilor PVU cu risc oncogen mic (studii randomizate PATRICIA): observații neașteptate. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396;

<sup>90</sup> Eficacitatea vaccinului PVU-16/18 cu adjuvant AS04 împotriva tipurilor PVU cu risc oncogen mic (studii randomizate PATRICIA): observații neașteptate;

<sup>91</sup> Miltz A et al. Evaluare sistematică și meta-analiză a eficacității vaccinului pe bază de L1-VLP împotriva papilomavirusului uman în combaterea leziunilor pre-canceroase anogenitale la femeile cu expunere anterioară la PVU dovedită. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348;

<sup>92</sup> Lehtinen M et al. Studii clinice privind vaccinurile împotriva papilomavirusului uman și dincolo de acestea. *Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410;

<sup>93</sup> Pinto LA et al. Vaccinul tetravalent împotriva papilomavirusului uman (PVU) induce secreția de anticorpi specifici anti-PVU în cavitatea orală: rezultatele studiului privind vaccinurile administrate bărbaților de vârstă medie. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276-83;

<sup>94</sup> Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Scăderea prevalenței infecției orale cu papilomavirus uman (PVU) 4 ani după administrarea vaccinului anti-PVU bivalent într-un studiu clinic randomizat în Costa Rica. *Plos One*. 2013;8:e68329;

вок была 62%<sup>82</sup>. В некоторых странах значительное снижение числа случаев генитальных бородавок отмечалось после внедрения национальной программы ВПЧ-вакцинации с использованием четырехвалентной вакцины при снижении, наблюдавшемся среди непивитых молодых мужчин при условии, что программа, нацеленная только на женщин, которое продемонстрировало коллективную защиту<sup>83, 84, 85, 86</sup>. В одном исследовании не было статистического различия между заболеваемостью генитальными бородавками, ассоциируемые с ВПЧ-6 и ВПЧ-11, при использовании девятивалентной и четырехвалентной вакцины<sup>59</sup>. Есть также данные, хотя и противоречивые, что бивалентная вакцина может вызвать некоторый уровень перекрестного иммунитета в отношении аногенитальных бородавок, хотя с более низкой эффективностью, чем при непосредственной защите, вызываемой четырехвалентной вакциной<sup>87, 88, 89, 90</sup>.

Имеются достоверные данные относительно того, обладают ли ВПЧ-вакцины эффективностью в плане предотвращения аногенитального предракового поражения, ассоциируемого с вакцинным типом ВПЧ, у женщин, которые ранее подвергались воздействию того же типа, что и вакцинный<sup>91, 92</sup>.

Данные дают основание полагать, что вакцинация мужчин четырехвалентной ВПЧ-вакциной индуцирует появление антител к ВПЧ в полости рта, и что их уровень соответствует уровню циркулирующих антител<sup>93</sup>. Изучение бивалентной вакцины продемонстрировало эффективность в 93,3% в отношении инфекции полости рта, вызываемой ВПЧ-16 и ВПЧ-18, приблизительно через 4 года после первичной вакцинации<sup>94</sup>.

<sup>82</sup> Grading of scientific evidence – table IV: Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf).

<sup>83</sup> Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.

<sup>84</sup> Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

<sup>85</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.

<sup>86</sup> Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.

<sup>87</sup> Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

<sup>88</sup> Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.

<sup>89</sup> Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.

<sup>90</sup> Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.

<sup>91</sup> Miltz A et al. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

<sup>92</sup> Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.

<sup>93</sup> Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276-83.

<sup>94</sup> Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *Plos One*. 2013;8:e68329.



## Vaccinarea persoanelor imunocompromise și/sau cu infecție HIV

Există puține informații disponibile despre imunogenitatea vaccinurilor anti-PVU la persoanele cu statut imunitar compromis și/sau HIV-infectate. Datele privind siguranța folosirea vaccinurilor anti-PVU în 3 doze la femeile,<sup>95 96</sup> bărbații<sup>97</sup> și copiii (cu vârsta de 7–12 ani)<sup>98</sup> cu infecție HIV sunt promițătoare.<sup>99</sup>

La copiii cu infecție HIV, care au urmat calendarul cu 3 doze de vaccin PVU s-a observat seroconversia împotriva tipurilor de PVU pe care le conține vaccinurile, la fel ca și pentru tipurile neincluse în vaccinuri.<sup>98 100</sup> La femeile HIV-infectate, 3 doze de vaccin bivalent au indus valori GMT mai mici decât la femeile neinfectate cu HIV; totuși, rata seroconversiei a fost aceeași în ambele grupuri.<sup>101</sup> Vaccinul bivalent administrat în 3 doze posedă o imunogenitate similară pentru PVU-16 ca și vaccinul tetravalent, însă induce valori GMT mai mari și o rată de seroconversie mai mare pentru PVU-18 la adulții cu infecție HIV.<sup>102 103 104</sup>

Nu există date privind utilizarea calendarului cu 2 doze pentru vaccinurile anti-PVU bivalent, tetravalent sau nonavalent la persoanele cu infecție HIV.

## Protecția încrucișată

În aspect de prevenire a cancerului cervical, toate cele vaccinuri anti-PVU licențiate asigură o protecție înaltă împotriva PVU-16 și PVU-18 – tulpinile ce sunt asociate cu 71% din cazurile de cancer cervical la nivel mondial.

Vaccinurile anti-PVU oferă o careva protecție încrucișată împotriva tipurilor PVU ce nu sunt incluse în vaccinuri. Reieșind din constatările studiilor clinice și evaluarea impactului post-introducere, vaccinurile anti-PVU bivalent și tetravalent asigură un anumit nivel de protecție încrucișată împotriva tipurilor PVU cu risc oncogen mare altele decât 16 și 18, în particular pentru tipurile 31, 33 și

## Вакцинация лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных лиц

Имеется лишь ограниченная информация об иммуногенности ВПЧ-вакцин у лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных. Данные об использовании ВПЧ-вакцин в соответствии с трехдозовым календарем среди ВИЧ-серопозитивных женщин<sup>95, 96</sup> и мужчин<sup>97</sup> и ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 7-12 лет<sup>98</sup> весьма ободрающие в отношении безопасности<sup>99</sup>.

Сероконверсия в отношении типов ВПЧ, включенных в вакцины, а также и невакцинированных типов, наблюдалась среди ВИЧ-инфицированных детей, получивших ВПЧ-вакцины в трехдозовом режиме<sup>98, 100</sup>. У ВИЧ-инфицированных женщин 3 дозы бивалентной вакцины индуцировали более низкую GMT, чем у ВИЧ-неинфицированных женщин; однако уровень сероконверсии был одинаков в обеих группах<sup>101</sup>. Бивалентная вакцина, вводимая в соответствии с трехдозовым календарем, демонстрирует ту же иммуногенность в отношении ВПЧ-16, что и четырехвалентная вакцина, но более высокую GMT и более высокий уровень сероконверсии в отношении ВПЧ-18 среди ВИЧ-инфицированных взрослых<sup>102, 103, 104</sup>.

Данных относительно использования бивалентной, четырехвалентной и девятивалентной вакцин среди ВИЧ-инфицированных лиц в двухдозовом режиме нет.

## Перекрестный иммунитет

В отношении предотвращения рака шейки матки все три лицензированные ВПЧ-вакцины обеспечивают высокую защиту в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18, т.е. типов ВПЧ, которые ассоциируются с 71% рака шейки матки в глобальном контексте.

ВПЧ-вакцины обеспечивают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ, не включенных в вакцины. На основании данных клинических испытаний и оценок результатов после внедрения очевидно, что бивалентная и четырехвалентная ВПЧ-вакцины вызывают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ высокого риска, помимо ВПЧ-16 и 18, особенно в отношении типов 31, 33 и

<sup>95</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>96</sup> Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women. *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

<sup>97</sup> Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>98</sup> Levin MJ et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

<sup>99</sup> Grading of scientific evidence – table V: safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf), accessed February 2017.

<sup>100</sup> Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318*.

<sup>101</sup> Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

<sup>102</sup> Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

<sup>103</sup> Faust H et al. Anticorpii neutralizanți și cu reactivitate încrucișată împotriva papilomavirusului uman induși la subiecții cu infecție HIV prin imunizarea cu vaccinurile anti-PVU tetravalent și bivalent. *2016;34:1559–1565*;

<sup>104</sup> Grading of scientific evidence – table VI: eficacitatea vaccinării anti-PVU la femeile cu infecție HIV. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficiency\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficiency_hiv.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>95</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>96</sup> Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women. *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

<sup>97</sup> Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>98</sup> Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

<sup>99</sup> Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf), accessed February 2017.

<sup>100</sup> Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318*.

<sup>101</sup> Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

<sup>102</sup> Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

<sup>103</sup> Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *2016;34:1559–1565*.

<sup>104</sup> Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficiency\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficiency_hiv.pdf), accessed February 2017.

45.<sup>5, 105, 106, 107</sup> Tipurile PVU 31, 33 și 45 – cele 3 tipuri împotriva cărora vaccinurile bivalent și tetravalent asigură protecție încrucișată – sunt responsabile pentru 13% din cazurile de cancer cervical. Tipurile PVU 31, 33, 45, 52 și 58, împotriva cărora vaccinul nonavalent oferă nemijlocit protecție, sunt responsabile pentru 18% din cazuri, adică cu 5% mai mult comparativ cu vaccinurile bivalent și tetravalent, care asigură protecție încrucișată împotriva tipurilor PVU 31, 33 și 45.

Nu este încă cunoscut în ce măsură vaccinul nonavalent asigură protecție încrucișată împotriva tipurilor de PVU neincluse în vaccinuri.

O evaluare sistematică a examinat evoluția ratelor de infectare cu tipuri PVU cu risc oncogen (altele decât 16 și 18) mare în perioada pre-vaccinare și post-vaccinare.<sup>108</sup> Dovezile existenței protecției încrucișate au fost constatate pentru PVU-31 (raportul prevalenței = 0,73 [IÎ 95%: 0,58–0,92]), însă există puține dovezi privind protecția încrucișată pentru PVU-33 și PVU-45 (raportul prevalenței = 1,04 [IÎ 95%: 0,78–1,38] și 0,96 [IÎ 95%: 0,75–1,23]).

### Durata protecției

Nu au fost semnalate cazuri de patologie cervicală/genitală asociate tipurilor PVU 6, 11, 16 și 18 la subiecții imunizați cu vaccinul tetravalent administrat în 3 doze din rândul pre-adolescenților sau adolescenților pe durata a 10 ani de monitorizare.<sup>109</sup> În cazul vaccinului bivalent, imunogenitatea și eficacitatea calendarului cu 3 doze împotriva infecției și leziunilor cervicale asociate cu PVU-16 și PVU-18 a fost demonstrată pentru o perioadă de 8,4 ani, respectiv 9,4 ani.<sup>48</sup> Pentru vaccinul nonavalent, eficacitatea calendarului cu 3 doze împotriva infecției și leziunilor cervicale / vulvare / vaginale a fost demonstrată pentru o perioadă de 5,6 ani după vaccinare.<sup>39</sup>

Nivelurile de anticorpi realizate după administrarea a 2 doze (la 0 și 6 luni) de vaccinuri bivalent sau tetravalent la fetele de 9–14 ani rămâneau comparabile cu cele obținute ca urmare a vaccinării cu 3 doze la femeile timp de până la 5 ani după prima vaccinare, fapt ce denotă o cinetică similară în descreșterea titrelor. Nu se cunoaște încă dacă vor fi necesare doze de rapel la un interval de câțiva ani de la vaccinarea primară. Reieșind din datele monitorizării timp de 9,4 ani după imunizarea primară cu 3 doze cu vaccin bivalent, nu există dovezi că eficacitatea împotriva infecției și leziunilor CIN 1+ asociate tipurilor PVU-16 sau PVU-18 ar diminua cu timpul.<sup>110</sup>

<sup>105</sup> Malagon T et al. Eficacitatea protecției încrucișate oferite de 2 vaccinuri împotriva papilomavirusului uman: evaluare sistematică și meta-analiză. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789;

<sup>106</sup> Kemp TJ et al. Vaccinul cu VLP L1 PVU16/18 induce anticorpi neutralizanți încrucișați ce pot media protecția încrucișată. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014;

<sup>107</sup> Draper E et al. Studiu randomizat, orb pentru observatori, al imunogenității vaccinurilor împotriva papilomavirusului uman – Cervarix și Gardasil – la fetele de 12–15 ani. *Plos One*, 2013;8:e61825;

<sup>108</sup> Mesher D et al. Efectele la nivel de populație ale programelor de vaccinare împotriva papilomavirusului uman asupra infecțiilor cu genotipurile neincluse în vaccinuri. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740;

<sup>109</sup> Das R et al. Eficacitatea, imunogenitatea și siguranța Gardasil™ la pre-adolescenți și adolescenți – 10 ani de monitorizare. EUROGIN 2016. Disponibil pe <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accesat în februarie 2017;

<sup>110</sup> Gradarea dovezilor științifice – tabelul VII: durata protecției oferite de vaccinarea anti-PVU la femeile imunocompetente. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PVU\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/PVU_grad_duration_immunocompetent.pdf), accesat în februarie 2017;

45.<sup>5, 105, 106, 107</sup>. ВПЧ-31, 33 и 45 являются тремя типами, в отношении которых бивалентная и четырехвалентная вакцины вызывают перекрестный иммунитет, с которыми ассоциируются 13% случаев рака шейки матки. Типы ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, в отношении которых девятивалентная вакцина вызывает непосредственную защиту, ассоциируются с 18% случаев, т.е. 5% сравнимы с бивалентной и четырехвалентной вакцинами, которые вызывают перекрестный иммунитет в отношении ВПЧ-31, 33 и 45.

Степень какого-либо перекрестного иммунитета в отношении невакцинных типов ВПЧ, вызванного девятивалентной вакциной, еще неизвестна.

Систематизированный обзор провел оценку изменений в период до и после внедрения вакцинации в отношении уровня инфицирования типами других ВПЧ высокого риска, чем ВПЧ-16 и 18<sup>108</sup>. Данные о перекрестном иммунитете были обнаружены в отношении ВПЧ-31 (отношение распространенности = 0.73 [95% ДИ: 0.58-0.92]), но немного данных о перекрестном иммунитете в отношении ВПЧ-33 и ВПЧ-45 (отношение распространенности = 1.04 [95% ДИ: 0.78-1.38] и 0.96 [95% ДИ: 0.75-1.23]).

### Продолжительность защиты

При использовании четырехвалентной вакцины в трехдозовом режиме ни одного учтенного случая заболевания шейки матки/гениталий, связанного с ВПЧ-6, 11, 16 и 18, не наблюдалось среди вакцинированных подростков и лиц в предподростковом возрасте в течение 10 лет наблюдения<sup>109</sup>. При использовании бивалентной вакцины в трехдозовом режиме ее иммуногенность и действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, ассоциируемые с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, были продемонстрированы в течение до 8.4 и 9.4 лет соответственно<sup>48</sup>. При использовании девятивалентной вакцины в трехдозовом режиме ее действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки/внешних половых органов/влагалища была продемонстрирована в течение 5.6 лет после вакцинации<sup>39</sup>.

Уровни антител после использования бивалентной и четырехвалентной вакцин в соответствии с двухдозовым календарем (0, 6 месяцев) среди девочек в возрасте 9–14 лет оставались сравнимы с таковыми среди женщин, привитых в соответствии с трехдозовым календарем в течение 5 лет после первичной вакцинации, демонстрируя аналогичную кинетическую кривую. Пока неизвестно, потребуются ли бустерные дозы через несколько лет после первичной иммунизации. На основании данных 9.4 лет наблюдения после первичной серии вакцинации из 3-х доз бивалентной вакцины не было получено доказательства, что ее действенность в отношении инфекции и поражений CIN 1+, ассоциируемых в ВПЧ-16 или ВПЧ-18, снижается со временем<sup>110</sup>.

<sup>105</sup> Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

<sup>106</sup> Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

<sup>107</sup> Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12–15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

<sup>108</sup> Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.

<sup>109</sup> Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Available at <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed February 2017.

<sup>110</sup> Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf), accessed February 2017.

## Siguranța vaccinurilor

Comisia Consultativă Globală a OMS pentru Siguranța Vaccinurilor (GACVS) examinează cu regularitate dovezile privind siguranța vaccinurilor anti-PVU. Comisia analizează datele de supraveghere disponibile la etapa de post-licențiere din așa țări ca Statele Unite, Australia, Japonia, dar și din alte țări, la fel ca și orice motive de îngrijorare ce apar sau pe care le abordează producătorii. Datele obținute din toate sursele continuă să insuflă optimism cu privire la profilul de siguranță al celor 3 vaccinuri anti-PVU.<sup>111</sup> GACVS a remarcat că deciziile de politici bazate pe dovezi slabe, ce determină nefolosirea vaccinurilor sigure sau eficiente, pot provoca daune considerabile. În ianuarie 2016, GACVS a conchis că dovezile disponibile nu prezintă motive de îngrijorare referitor la folosirea vaccinurilor anti-PVU.<sup>112</sup>

**Reacții locale:** Durerea este mai frecvent raportată la momentul injectării decât în orele sau zilele următoare vaccinării.<sup>113</sup> În studiile clinice pre-licențiere, cu grupuri de control cu placebo, privind vaccinul tetravalent, reacțiile la locul injectării includeau durerea (84%), eritemul (<25%) și edemațierea (25%), durerea fiind semnalată mai frecvent decât în grupurile cu placebo – atât pentru placebo doar cu soluție salină (49%), cât și cu placebo pe bază de aluminiu (75%). La peste 1 000 de femei cu vârstele între 18 și 45 ani, reacțiile locale erau semnalate mai frecvent la vaccinul bivalent decât la cel tetravalent. Printre reacțiile la locul injectării se regăseau durerea (92,9% pentru cel bivalent, 71,6% pentru cel tetravalent), înroșirea (44,3% pentru bivalent, 25,6% pentru tetravalent) și edemațierea (36,5% pentru bivalent, 21,8% pentru tetravalent). Durerea severă (spontană sau care nu permitea activitatea normală) a fost raportată la aproximativ 6% din persoanele vaccinate.<sup>114</sup> Pentru vaccinul nonavalent majoritatea reacțiilor adverse erau durerea la locul injectării, edemațierea și eritemul de intensitate mică până la moderat. O comparație a beneficiarilor de vaccin nonavalent cu cei de vaccin tetravalent a arătat că riscul acestor fenomene adverse era ceva mai mare (90,7% comparativ cu 84,9%).<sup>59</sup> La fetele de 9–15 ani frecvența apariției durerii la locul injectării, edemațierii și eritemului erau 89,3%, 47,8% și respectiv, 34,1%. Frecvența apariției durerii la locul injectării (71,5%), edemațierii (26,9%) și eritemului (24,9%) era mai mică la băieții de 9–15 ani.

**Reacții sistemice:** În studiile clinice pre-licențiere privind vaccinul tetravalent, pirexia era unic fenomen advers raportat, observat la >10% din persoanele vaccinate și mai frecvent decât în grupurile placebo (10,1%, respectiv 8,4%). Au fost raportate și alte fenomene adverse sistemice minore la grupul vaccinat, însă cu o diferență <0,5%. Reacții adverse sistemice ușoare, posibil legate de vaccinare, includeau cefaleea, vertijul, mialgia, artralgia sau simptomele gas-

## Безопасность вакцин

Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) регулярно рассматривает данные о безопасности ВПЧ-вакцин. Комитет рассмотрел данные постлицензионного эпиднадзора из таких стран, как США, Австралия, Япония и другие, так как возникла некоторая озабоченность, а также и данные производителей. Данные из всех источников по-прежнему дают позитивную картину относительно безопасности всех 3-х вакцин<sup>111</sup>. ГККБВ отметил, что решения, принимаемые на основании неубедительных данных, приводящие к ограниченному использованию безопасных и эффективных вакцин, могут нанести значительный вред. В январе 2016 года ГККБВ пришел к выводу, что имеющиеся данные не вызывают тревоги относительно безопасности использования ВПЧ-вакцин<sup>112</sup>.

**Местные реакции:** Боль во время инъекции фиксируется чаще, чем через часы и дни после вакцинации<sup>113</sup>. При проведении предлицензионных клинических испытаний, контролируемых с плацебо, четырехвалентной вакцины реакции на месте инъекции составляли боль (84%), эритему (<25%) и припухлость (25%), при этом боль наблюдалась чаще, чем в группах плацебо – в отношении плацебо-солевого раствора (49%) и плацебо с алюминием (75%). У менее 1000 женщин в возрасте 18-45 лет местные реакции наблюдались чаще при использовании бивалентной, чем при четырехвалентной вакцине. Реакции в месте инъекции включали боль (92,9% - при бивалентной, 71,6% - при четырехвалентной), покраснение (44,3% - при бивалентной, 25,6% - при четырехвалентной) и припухлость (36,5% - при бивалентной, 21,8% - при четырехвалентной). Сильная боль (спонтанная боль или боль, нарушающая нормальную активность) регистрировалась приблизительно у 6% вакцинированных<sup>114</sup>. При использовании девятивалентной вакцины большинство побочных проявлений представляло боль в месте инъекции, припухлость и эритему легкой или средней интенсивности. При сравнении реципиентов девятивалентной вакцины с реципиентами четырехвалентной вакцины риск возникновения этих побочных проявлений оказался слегка выше при использовании девятивалентной вакцины (90,7% против 84,9%)<sup>59</sup>. Среди девочек в возрасте 9-15 лет уровни частоты боли, припухлости и эритемы в месте инъекции составляли 89,3, 47,8 и 34,1% соответственно. Эти цифры были ниже среди мальчиков в возрасте 9-15 лет – 71,5, 26,9 и 24,9%.

**Системные реакции:** При проведении предлицензионных клинических испытаний четырехвалентной вакцины была зарегистрирована только гипертермия в качестве системного побочного проявления, которая наблюдалась у <10% вакцинированных и более часто, чем в группах плацебо (10,1 и 8,4% соответственно). Другие незначительные системные побочные проявления регистрировались, но с <0,5% разницей между группами вакцинированных. Легкие системные побочные проявления, вероятно, связанные с вакцинацией, включают головную боль, головокружение, миалгию, артралгию и гастроинтестинальные симптомы

<sup>111</sup> Comisia Consultativă Globală și Poziția privind siguranța vaccinurilor referitor la siguranța continuă a vaccinării anti-PVU. Disponibil pe [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/PVU/GACVS\\_Statement\\_PVU\\_12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/PVU/GACVS_Statement_PVU_12_Mar_2014.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

<sup>112</sup> Vezi WER nr.3, 2016, pp. 21–32;

<sup>113</sup> Reiter PL et al. Cât de tare doare? Efectele adverse ale vaccinului anti-PVU și impactul asupra finalizării calendarului cu trei doze. Vaccine. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844;

<sup>114</sup> Einstein MH et al. Comparația imunogenității și siguranței vaccinurilor împotriva papilomavirusului uman (PVU)-16/18 și PVU-6/11/16/18: monitorizarea timp de 12-24 luni în cadrul unui studiu randomizat în faza III a femeilor sănătoase cu vârsta de 18-45 ani. Hum Vaccin, 2011; 7: 1343–1358;

<sup>111</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP12_Mar_2014.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>112</sup> См. No 3, 2016, pp. 21–32.

<sup>113</sup> Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. Vaccine. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.

<sup>114</sup> Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin, 2011; 7: 1343–1358.



trointestinală (nausea, vomă, durere abdominală). La comparația nemijlocită a vaccinurilor anti-PVU bivalent și tetravalent, reacțiile sistematice raportate erau comparabile, cu excepția fatigabilității 49,8% (IÎ 95%: 45,5–54,2) comparativ cu 39,8% (IÎ 95%: 35,6–44,1) și mialgiei 27,6% (IÎ 95%: 23,8–31,6) comparativ cu 19,6% (IÎ 95%: 16,3–23,3). Frecvența manifestării fenomenelor sistemice, așa ca cefaleea, pirexia, nausea sau fatigabilitatea, era similară pentru vaccinurile anti-PVU nonavalent și tetravalent (55,8% pentru nonavalent comparativ cu 54,9% pentru cel tetravalent).<sup>59</sup>

Supravegherea vaccinurilor după plasarea lor pe piață denotă că reacțiile sistematice raportate erau în general ușoare sau auto-limitante. A fost raportată sincopa post-vaccinare, ca și în cazul multor alte vaccinuri, însă aceasta poate fi minimizată, iar complicațiile acesteia pot fi evitate cu o pregătire corespunzătoare. Au fost observate clustere de reacții de tip anxios la administrarea vaccinului anti-PVU, care au un impact asupra programelor de vaccinare.

În studiile pre-licențiere nu au fost semnalate careva fenomene adverse grave atribuibile vaccinului anti-PVU tetravalent sau bivalent.<sup>115</sup> Pentru vaccinul anti-PVU nonavalent, rata reacțiilor adverse grave atribuibile vaccinului era sub 0,1%.<sup>116</sup> Comparația reacțiilor adverse grave provocate de vaccinurile anti-PVU nonavalent și tetravalent constituiau 0,4%, respectiv 0,2%.<sup>59</sup> Studiile clinice post-licențiere privind siguranța vaccinurilor anti-PVU tetravalent și bivalent la femeile de 18–45 ani nu au constatat diferențe clinic relevante între grupurile vaccinate în aspect de apariție a cazurilor noi de infecție cronică, inclusiv a cazurilor noi de boli autoimune.

Deși cazurilor raportate denotă o serie de cazuri noi de infecție cronică apărută după vaccinare, inclusiv afecțiuni autoimune, un studiu populațional implementat corespunzător pentru supravegherea siguranței vaccinurilor la etapa post-licențiere nu a demonstrat o asociere între vaccinul anti-PVU și acele afecțiuni. Datele reconfirmă faptul că vaccinul anti-PVU nu crește riscul dezvoltării sindromului Guillain-Barré.<sup>117</sup> Evaluarea datelor de supraveghere a siguranței vaccinurilor la etapa post-licențiere timp de mai mult de 4 ani de folosire de rutină a vaccinului bivalent nu a constatat careva tipare sau dinamici de potențiale afecțiuni mediate imun după vaccinare, iar incidența observată a paraliziei Bell și a sindromului Guillain-Barré confirmat era în limitele intervalului așteptat în populația generală.<sup>118</sup> Au fost exprimate motive de îngrijorare privind sindromul algic regional complex (CRPS) și sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) ca urmare a vaccinării anti-PVU. În pofida dificultăților de diagnosticare a ambelor afecțiuni, evaluarea datelor pre-licențiere și post-licențiere nu dovedește că aceste sindroame sunt rezultatul direct al vaccinurilor anti-PVU.<sup>112</sup>

<sup>115</sup> Gradarea dovezilor științifice – tabelul VIII: siguranța vaccinării anti-PVU la femeile tinere. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PVU\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/PVU_grad_safety.pdf), accesat în februarie 2017;

<sup>116</sup> Moreira ED et al. Profilul de siguranță pentru vaccinul anti-PVU 9-valent: analiză combinată a 7 studii clinice în faza III. *Pediatrics*.2016;138(2);

<sup>117</sup> Andrews N. Riscul apariției sindromului Guillain-Barré nu crește după administrarea vaccinului împotriva papilomavirusului uman: studiu de serii de cazuri, auto-controlat în Anglia. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732;

<sup>118</sup> Angelo MG et al. Supravegherea siguranței la etapa de post-licențiere a vaccinului împotriva papilomavirusului uman PVU16/18 cu adjuvant AS04: mai mult de 4 ani de experiență. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):456–465;

(toșnota, vărsături, abdominală durere). La comparația nemijlocită a vaccinurilor anti-PVU bivalent și tetravalent, reacțiile sistematice raportate erau comparabile, cu excepția obosealității 49,8% (95% DI: 45,5–54,2) față de 39,8% (95% DI: 35,6–44,1), migralei 27,6% (95% DI: 23,8–31,6) față de 19,6% (95% DI: 16,3–23,3) respectiv. Nivelurile unor astfel de sistematice manifestări, cum ar fi durerile de cap, hipertermia, toșnota și oboseala erau analogice în ceea ce privește vaccinurile nonavalent și tetravalent (55,8% în cazul nonavalent și 54,9% în cazul tetravalent).<sup>59</sup>

Postmarketingul supraveghere a arătat că sistematice reacții se înregistrează, în principal, ca reacții ușoare și auto-limitate. Se înregistrează amețeli după vaccinare, care pot apărea și în cazul altor vaccinuri, dar acestea pot fi minimizează, iar complicațiile pot fi evitate cu o pregătire adecvată. Au fost observate grupuri de reacții de tip anxios la administrarea vaccinului anti-PVU, care au un impact asupra programelor de vaccinare.

În studiile pre-licențiere nu au fost semnalate careva fenomene adverse grave atribuibile vaccinului anti-PVU tetravalent sau bivalent.<sup>115</sup> Pentru vaccinul anti-PVU nonavalent, rata reacțiilor adverse grave atribuibile vaccinului era sub 0,1%.<sup>116</sup> Comparația reacțiilor adverse grave provocate de vaccinurile anti-PVU nonavalent și tetravalent constituiau 0,4%, respectiv 0,2%.<sup>59</sup> Studiile clinice post-licențiere privind siguranța vaccinurilor anti-PVU tetravalent și bivalent la femeile de 18–45 ani nu au constatat diferențe clinic relevante între grupurile vaccinate în aspect de apariție a cazurilor noi de infecție cronică, inclusiv a cazurilor noi de boli autoimune.

Deși cazurilor raportate denotă o serie de cazuri noi de infecție cronică apărută după vaccinare, inclusiv afecțiuni autoimune, un studiu populațional implementat corespunzător pentru supravegherea siguranței vaccinurilor la etapa post-licențiere nu a demonstrat o asociere între vaccinul anti-PVU și acele afecțiuni. Datele reconfirmă faptul că vaccinul anti-PVU nu crește riscul dezvoltării sindromului Guillain-Barré.<sup>117</sup> Evaluarea datelor de supraveghere a siguranței vaccinurilor la etapa post-licențiere timp de mai mult de 4 ani de folosire de rutină a vaccinului bivalent nu a constatat careva tipare sau dinamici de potențiale afecțiuni mediate imun după vaccinare, iar incidența observată a paraliziei Bell și a sindromului Guillain-Barré confirmat era în limitele intervalului așteptat în populația generală.<sup>118</sup> Au fost exprimate motive de îngrijorare privind sindromul algic regional complex (CRPS) și sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) ca urmare a vaccinării anti-PVU. În pofida dificultăților de diagnosticare a ambelor afecțiuni, evaluarea datelor pre-licențiere și post-licențiere nu dovedește că aceste sindroame sunt rezultatul direct al vaccinurilor anti-PVU.<sup>112</sup>

<sup>115</sup> Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf), accessed February 2017.

<sup>116</sup> Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2);

<sup>117</sup> Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.

<sup>118</sup> Angelo MG et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):456–465.

Siguranța vaccinurilor anti-PVU la copiii mai mici de 9 ani nu a fost evaluată.

**Sarcina:** În lipsa unor studii cu grupuri de control corespunzătoare efectuate pe femei gravide, ca măsură de precauție vaccinarea anti-PVU nu este recomandată pe perioada sarcinii. Totuși, există unele date de la femeile, pentru care se cunoaște rezultatele evoluției sarcinii, care au fost vaccinate întâmplător fiind gravide, grație instituirii registrelor de sarcină. Nu au fost semnalate careva probleme legate de siguranța vaccinurilor asupra evoluției sarcinii sau dezvoltării fetale la femeile ce au beneficiat de oricare din cele 3 tipuri de vaccin anti-PVU.<sup>119 120 59 121</sup>

Evaluarea datelor de supraveghere post-licențiere pentru vaccinul tetravalent dintr-un registru de sarcină<sup>122</sup> a elucdat că pentru anumite rezultate adverse (anomalii congenitale severe, decesul fetal sau avortul spontan) nu s-a atestat vreo diferență în frecvența apariției acestor afecțiuni după vaccinare comparativ cu ratele de referință din populația generală. O evaluare rezumând datele de supraveghere a siguranței vaccinului la etapa de post-licențiere pentru vaccinul anti-PVU bivalent a constatat că rezultatele sarcinii la femeile întâmplător vaccinate în perioada sarcinii erau similare estimările publicate pentru femeile nevaccinate. Raportul sarcinilor cu rezultate adverse după administrarea vaccinului nonavalent erau în limitele raportate la populația generală.<sup>116</sup> Proporția participanților cu nou-născuți vii, dificultate la naștere, avorturi spontane sau decese fetale tardive era similară pentru vaccinurile nonavalent și tetravalent. Nu au fost raportate anomalii congenitale în cazul sarcinilor, în cazul cărora data estimată a concepției era cu 30 de zile până la sau după orice vaccinare.<sup>59</sup> Un studiu de cohortă recent a demonstrat că imunizarea cu vaccin anti-PVU tetravalent în timpul sarcinii nu era asociată cu o creștere considerabilă a riscului de rezultate adverse pentru sarcină.<sup>121</sup>

### Co-administrarea cu alte vaccinuri

Potrivit producătorilor, vaccinurile pot fi administrate concomitent cu alte vaccinuri de rutină, cum ar fi cel difteric (d), tetanic (T) sau pertussis aceluia, cu sau fără vaccinul poliomielitc inactivat (vaccinurile IPV, dTpa, dTpa-IPV), neexistând o interferență clinic relevantă între răspunsul umoral la oricare din componentele oricărui vaccin.<sup>37, 38, 39</sup> Administrarea consecutivă a vaccinului combinat dTpa-IPV urmată de vaccinul anti-PVU bivalent a demonstrat o lună mai târziu niveluri GMT anti-PVU-16 și anti-PVU-18 mai mici decât vaccinul anti-PVU administrat singur. Nu este clară relevanța clinică a acestei observări. Vaccinul anti-PVU bivalent poate fi administrat concomitent cu vaccinul combinat împotriva hepatitei A (inactivat) plus hepatitei B, iar ambele vaccinuri anti-PVU bivalent și

Безопасность ВПЧ-вакцин в отношении детей младше 9 лет не установлена.

**Беременность:** При отсутствии хорошо контролируемых исследований среди беременных женщин ВПЧ-вакцинация беременных не рекомендуется по соображениям предосторожности. Однако имеются некоторые данные относительно женщин, непреднамеренно вакцинированных во время беременности с известным исходом беременности, а также данные регистров беременности. Не было выявлено никаких специфических проблем в отношении исхода беременности или развития плода у женщин, получивших какую-либо из 3-х ВПЧ-вакцин.<sup>59, 119, 120, 121</sup>

Оценка данных постлицензионного эпиднадзора за четырехвалентной вакциной по регистру беременности<sup>122</sup> показала, что в отношении нескольких неблагоприятных исходов (серьезные врожденные дефекты развития, гибель плода и самопроизвольные выкидыши) не наблюдалось различия в появлении этих состояний после вакцинации и исходных уровней этих состояний в популяции. Обзор суммированных данных постлицензионного обзора за безопасностью бивалентной вакцины показал, что исходы беременности у женщин, непреднамеренно вакцинированных во время беременности, были аналогичными тем, что и у невакцинированных женщин. Пропорция беременностей с неблагоприятными исходами после получения девятивалентной вакцины была в пределах диапазонов, наблюдаемых в общей популяции<sup>116</sup>. Соотношения лиц с живорожденными младенцами, сложностями при родах, самопроизвольными выкидышами, поздней смертью плода были аналогичными при использовании девятивалентной и четырехвалентной вакцин. Врожденная аномалия не регистрировалась в случае беременности с расчетными времени, что была она выявлена в пределах 30 дней до или после какой-либо вакцинации.<sup>59</sup> Недавнее когортное исследование продемонстрировало, что четырехвалентная ВПЧ-вакцина, введенная во время беременности, не ассоциируется со значительно высоким риском развития неблагоприятного исхода беременности<sup>121</sup>.

### Одновременное введение с другими вакцинами

Согласно информации производителей вакцины могут вводиться одновременно с другими плановыми вакцинами, содержащими дифтерийный и столбнячный анатоксины, бесклеточный коклюшный компонент с или без инактивированной полиовакциной (ИПВ, АбКДС-М, АбКДС-М-ИПВ вакцины) без клинически значимой интерференции с каким-либо из компонентов любой из этих вакцин<sup>37, 38, 39</sup>. Последовательное введение АбКДС-М-ИПВ, а вслед за ней бивалентной ВПЧ-вакцины (через месяц) вызывает меньшие уровни GMT в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18, чем только ВПЧ-вакцины. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Бивалентная ВПЧ-вакцина может вводиться одновременно с комбинированной вакциной против гепатита А (инактивированной) и гепатита В и обе – бивалентная и четырехвалентная ВПЧ-вакцины – с вакциной против гепа-

<sup>119</sup> Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712;

<sup>120</sup> FDA Cervarix. Informații complete privind prescripția, 2009. Disponibil pe <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, accesat în februarie 2017;

<sup>121</sup> Scheller NM et al. Imunizarea cu vaccinul anti-PVU tetravalent și riscul rezultatelor adverse pentru sarcină. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233;

<sup>122</sup> Goss MA et al. Lipsa reacțiilor adverse după expunerea la vaccinul împotriva tipurilor 6/11/16/18 de papilomavirus uman în timpul sarcinii: datele registrelor sarcinilor pentru 6 ani. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:935;

<sup>119</sup> Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712.

<sup>120</sup> FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, accessed February 2017.

<sup>121</sup> Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.

<sup>122</sup> Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:935.

tetravalent – cu vaccinul împotriva hepatitei B. Concentrațiile medii geometrice (GMC) anti-HBs erau considerabil mai mici la co-administrare, însă nu este clară relevanța clinică a acestei observări. Nu există informații disponibile despre produse privind co-administrarea vaccinului anti-PVU nonavalent și a vaccinului împotriva hepatitei virale B. Atunci când vaccinul anti-PVU este administrat concomitent cu un alt vaccin injectabil, vaccinurile vor fi întotdeauna injectate în locuri diferite.<sup>37, 38, 39</sup>

O evaluare sistematică<sup>123</sup> a conchis că răspunsul imun la co-administrarea vaccinului anti-PVU cu alte vaccinuri, inclusiv cu vaccinul meningococic conjugat, nu era inferior administrării doar a vaccinului anti-PVU, fără o creștere semnificativă a reactivității generale, inclusiv a reacțiilor locale sau a fenomenelor adverse sistemice la grupul cu vaccinuri co-administrate. Mai mult ca atât, un studiu analizând co-administrarea vaccinului anti-PVU nonavalent cu vaccinurile meningococic și dTpa a constatat că administrarea concomitentă era în general bine tolerată, fără interferențe cu răspunsul umoral la vaccinurile examinate.<sup>124</sup>

Co-administrarea cu alte vaccinuri, inclusiv cel împotriva gripei sau rujelei, oreionului și rubeolei nu a fost studiată.

### Cost-eficacitatea

Evaluarea cost-eficacității vaccinurilor anti-PVU este puternic influențată de prețul vaccinului, cheltuielile operaționale, prevalența PVU, numărul de doze de vaccin ce revin unui beneficiar, și acoperirea cu screening și tratamentul cancerului, în particular în locațiile cu resurse limitate.<sup>125</sup> Evaluarea cost-eficacității la nivel global, informată de dovezile din țări, sugerează că vaccinarea fetelor pre-adolescente este, de regulă, cost-eficientă, în special în țările cu resurse limitate, unde măsurile alternative de control și profilaxie a cancerului cervical au o penetrare limitată.<sup>126, 127</sup>

Evaluarea cost-eficacității suplimentare a diverselor scheme de vaccinare este influențată, de asemenea, de durata de protecție presupusă. Două modele dinamice – un model de transmitere compartimental și un model de transmitere individuală – au evaluat impactul vaccinurilor anti-PVU, infecția PVU, transmiterea pe cale sexuală și evoluția naturală. Ambele modele au prezis, pornind de la presupuziția ipotetică că schema de vaccinare cu 2 doze doar a femeilor asigură o durată de protecție  $\geq 20$  ani, că adăugarea unei a treia doze va preveni doar câteva cazuri suplimentare. Totuși, dacă se presupune o durată a protecției  $< 10$  ani, suplimentarea calendarului cu o a treia doză are un beneficiu cu mult mai mare. Pornind de la presupuziția că durata pro-

тита В. Уровни среднегеометрических концентраций анти-НВs (GMC) были значительно ниже при одновременном введении, но клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Информация относительно одновременного введения девятивалентной ВПЧ-вакцины и вакцин против гепатита В нет. Если ВПЧ-вакцина вводится в то же время, что и другая инъекционная вакцина, они всегда должны вводиться в разные места<sup>37, 38, 39</sup>.

Систематизированный обзор<sup>123</sup> пришел к выводу, что иммунный ответ был не хуже, когда ВПЧ-вакцина вводилась одновременно с другими вакцинами, в том числе менингококковой конъюгированной вакциной, и не наблюдалось выраженной повышенной общей реактогенности, включая местные и системные неблагоприятные побочные проявления в группах лиц, в которых осуществлялось одновременное введение вакцин. Более того, исследование, в процессе проведения которого анализировалось одновременное введение девятивалентной ВПЧ-вакцины и менингококковой и АбКДС-М вакцин, показало, что такое введение обычно хорошо переносится и не вызывает интерференции в отношении иммунного ответа на испытываемые вакцины<sup>124</sup>.

Одновременное введение с другими такими вакцинами, как вакцины против гриппа, кори, паротита и краснухи, еще не изучено.

### Экономическая эффективность

Оценка экономической эффективности ВПЧ-вакцин во многом зависит от стоимости вакцины, оперативных расходов, пораженности ВПЧ, числа доз вакцины на реципиента, затрат на скрининг и лечение рака, особенно в условиях ограниченных ресурсов<sup>125</sup>. Анализ экономической эффективности в глобальном контексте, по данным стран, свидетельствует, что вакцинация девочек до подросткового возраста обычно экономически эффективна, особенно в условиях ограниченных ресурсов, где альтернативные профилактика рака шейки матки и меры по борьбе с инфекцией часто имеют ограниченный охват<sup>126, 127</sup>.

Оценка возрастающей экономической эффективности разных календарей прививок также зависит от предположений относительно продолжительности защиты. Две динамические модели – изолированной передачи и модель индивидуальной передачи – использовались для оценки влияния ВПЧ-вакцин, ВПЧ-инфекции, ретроспективной передачи половым и естественным путем. Обе модели привели к выводу, что при гипотетическом предположении, что у женщин, привитых только двумя дозами вакцины, продолжительность защиты составляет  $\geq 20$  лет; несколько дополнительных случаев заболевания будет предотвращено введением дополнительной третьей дозы. Однако, если продолжительность защиты будет  $< 10$  лет, польза от дополнительной третьей дозы будет значительно больше. В условиях высокого уровня доходов населения при предположении, что

<sup>123</sup> Noronha AS et al. Evaluare sistematică a co-administrării vaccinului împotriva papilomavirusului uman. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674;

<sup>124</sup> Schilling A et al. Co-administrarea vaccinului 9-valent împotriva papilomavirusului uman cu vaccinurile Tdap sau meningococic. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72;

<sup>125</sup> Vaccinarea împotriva papilomavirusului uman (PVU): evaluare sistematică actualizată a analizelor de cost-eficiență. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE\\_yellow\\_book\\_october\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1), accesat în martie 2017;

<sup>126</sup> Modelarea estimărilor eficienței și cost-eficacității suplimentare a vaccinării anti-PVU. Disponibil pe [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07\\_Modelling\\_PVU\\_immunization\\_strategies.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_PVU_immunization_strategies.pdf?ua=1), accesat în februarie 2017;

<sup>127</sup> Fesenfeld M et al. Cost-eficacitatea vaccinării împotriva papilomavirusului uman în țările cu venituri mici și medii: evaluare sistematică. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804;

<sup>123</sup> Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

<sup>124</sup> Schilling A et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.

<sup>125</sup> Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE\\_yellow\\_book\\_october\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1), assessed March 2017

<sup>126</sup> Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07\\_Modelling\\_HPV\\_immunization\\_strategies.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>127</sup> Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.



tecției este 10-20 ani, în țările cu venituri mari adăugarea dozei a treia de vaccin anti-PVU nu este cost-eficientă.

O evaluare sistematică și meta-analiză reprezentând predicțiile agregate din 16 modele independente de transmitere dinamică din 10 țări cu venituri mari (ȚVM) sugerează că vaccinarea anti-PVU va genera un puternic efect de protecție colectivă, determinând pe termen lung o scădere considerabilă a numărului de infecții PVU și a bolilor asociate acestora la femeile și bărbații nevaccinați. Protecția colectivă este prezisă chiar și pentru o acoperire vaccinală de doar 40%, fiind mai mare pentru PVU-18, PVU-6 și PVU-11 decât pentru PVU-16. Constatările din țările cu venituri mici și medii (ȚVMM) sunt în concordanță cu rezultatele modelelor din ȚVM. La nivelul actual al prețurilor la vaccinurile anti-PVU bivalent și tetravalent, vaccinarea doar a fetelor este cost-eficientă (comparativ cu nevaccinarea) indiferent de care vaccin n-ar fi folosit, chiar dacă nu luăm în calcul protecția încrucișată sau protecția colectivă. Într-o analiză globală, vaccinarea doar a fetelor s-a dovedit a fi cost-eficientă chiar și atunci când s-a examinat ca rezultat doar impactul nemijlocit asupra femeilor vaccinate și asupra cancerului cervical, folosind pentru cost-eficiență diferite valori-prag. Vaccinarea ambelor sexe este întotdeauna mai puțin cost-eficientă decât vaccinarea doar a fetelor și este puțin probabil să fie cost-eficientă dacă acoperirea vaccinală în această populație este <80%. Dacă acoperirea vaccinală anti-PVU la fete este ceva mai mare decât 50%, este puțin probabil că vaccinarea ambelor sexe va fi cost-eficientă (comparativ cu vaccinarea doar a fetelor). Sub nivelul de acoperire vaccinală de 50% la fete, vaccinarea băieților ar putea fi cost-eficientă doar în anumite condiții, în funcție de costurile pe care le implică, epidemiologia bolilor asociate PVU și aspectele programatice.<sup>126</sup>

Actualele modele din ȚVMM și ȚVM prezic că trecerea la calendarul de imunizare cu vaccin anti-PVU nonavalent va reduce și mai mult numărul de leziuni cervicale pre-canceroase și cancer cervical, cu un impact foarte modest asupra rezultatelor necervicale asociate infecției PVU. Totuși, important este că magnitudinea beneficiilor suplimentare ale vaccinului nonavalent în prevenirea cancerului cervical depinde foarte mult de nivelul și durata presupuse ale protecției încrucișate oferite de vaccinurile bivalent sau tetravalent. În ȚVM, tranziția la vaccinul nonavalent se presupune a fi cost-eficientă sau generatoare de economii, dacă se presupune că costul per doză de vaccin anti-PVU nonavalent este cu 10–15% mai mare decât cel al vaccinului tetravalent. O analiză globală a estimat că imunizarea cu vaccin nonavalent doar a fetelor era cost-eficientă în ȚVMM (comparativ cu vaccinul bivalent sau tetravalent, folosind ca valoare-prag al cost-eficienței 1 x produsul intern brut), presupunând administrarea a 2 doze și un cost per doză al vaccinului nonavalent în aceleași limite ca și al vaccinurilor anti-PVU bivalent sau tetravalent. Vaccinul nonavalent nu era cost-eficient (comparativ cu cel bivalent) atunci când în calcul era luată protecția încrucișată maximală oferită de vaccinul bivalent.

продолжительность защиты составляет 10-20 лет, добавление третьей дозы признано нерентабельным.

Систематизированный обзор и мета-анализ, представляющий общие прогнозы 16-ти независимых динамических моделей в отношении передачи из 10 стран с высокими доходами населения (СВД), дают право полагать, что ВПЧ-вакцинация создаст мощный коллективный иммунитет, который приведет к существенному долгосрочному снижению заболеваемости ВПЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний среди непривитых женщин и мужчин. Такой результат прогнозируется даже при охвате вакцинацией в 40% и должен быть выше в отношении ВПЧ-18, ВПЧ-6 и ВПЧ-11, чем в отношении ВПЧ-16. Результаты в отношении стран с низкими и средними доходами населения (СДНС) совместимы с результатами моделей (СВД). При существующих ценах на бивалентную и четырехвалентную вакцины вакцинация только девочек является экономически эффективной (против отсутствия вакцинации) независимо от используемой вакцины, даже когда предполагается отсутствие перекрестной или коллективной защиты. По данным анализа, в глобальном контексте вакцинация только девочек является экономически эффективной, даже когда учитывается лишь непосредственное влияние на вакцинированных женщин и рак шейки матки, как исход, при использовании разных порогов экономической эффективности. Нейтральная в гендерном отношении вакцинация всегда менее экономически эффективна, чем вакцинация только девочек, и маловероятно будет экономически эффективной при охвате прививками  $\geq 80\%$ . Если охват ВПЧ-вакцинацией девочек выше, чем приблизительно 50%, нейтральная в гендерном отношении вакцинация маловероятно будет рентабельной (против вакцинации только девочек). При охвате девочек менее 50% вакцинация мальчиков может быть при некоторых условиях экономической эффективной, что зависит от существующих расходов, эпидемиологии заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, и программных особенностей<sup>126</sup>.

Существующие модели СВД и СДНС прогнозируют, что переход к стратегии использования девятивалентной ВПЧ-вакцины еще снизит предраковые поражения шейки матки и рак шейки матки с весьма ограниченным влиянием на исходы ВПЧ-инфекции, не связанные с шейкой матки. Однако важно отметить, что величина пользы от использования девятивалентной вакцины в предотвращении рака шейки матки в значительной степени зависит от предположений относительно уровня и продолжительности перекрестной защиты, обеспечиваемой бивалентной и четырехвалентной вакцинами. В СВД странах переход к программе использования девятивалентной вакцины, считается, будет экономически эффективным и приведет к экономии средств, если стоимость дозы девятивалентной вакцины будет на 10-15% выше, чем доза четырехвалентной вакцины. При проведении глобального анализа было рассчитано, что вакцинация только девочек девятивалентным препаратом будет экономически эффективной в СДНС странах (против бивалентной и четырехвалентной вакцин при использовании 1 x валовой домашний продукт в качестве порога экономической эффективности) при условии использования двухдозового календаря прививок и той же стоимости девятивалентной вакцины, что и стоимость бивалентной и четырехвалентной вакцин. Девятивалентная вакцина не была экономически эффективной (против бивалентной) при условии наличия максимальной перекрестной защиты при использовании бивалентного препарата.

În TVM și TVMM, vaccinarea cohortelor de vârste multiple se presupune că va atinge impactul vaccinării într-o perioadă considerabil mai scurtă decât vaccinarea unei singure cohorte de vârstă. Totuși, impactul vaccinării cohortelor de vârstă multiple ar putea fi diminuat în țările în care se atestă un debut precoce al vieții sexuale. O analiză globală a demonstrat că vaccinarea fetelor din cohorte de vârstă multiple este cost-eficientă pentru intervalul de vârste 9–14 ani (comparativ cu o singură cohortă de vârstă), în special atunci când este aplicată schema de vaccinare cu 2 doze. Cost-eficacitatea suplimentară pentru cohortele de vârstă adiționale la fete și femeile trecute de 15 ani este mai mică, fiind necesară o a treia doză, iar o proporția tot mai mare a fetelor sau femeilor s-ar fi infectat deja cu PVU în-tre timp.

### Poziția OMS

OMS recunoaște importanța cancerului cervical și a altor afecțiunilor PVU-asociate ca probleme globale de sănătate publică și reiterează recomandarea de includere a vaccinurilor anti-PVU în programele naționale de imunizare. Cancerul cervical, care constituie 84% din toate cancerelor PVU-asociate, trebuie să rămână o prioritate pentru imunizarea anti-PVU. Prevenirea cancerului cervical este cel mai bine realizată prin imunizarea fetelor până la debutul vieții sexuale a acestora. Toate cele 3 vaccinuri anti-PVU licențiate – bivalent, tetravalent și nonavalent – au profiluri de siguranță, eficiență și eficacitate excelente.

*Strategia de implementare:* Vaccinurile anti-PVU vor fi introduse ca parte a unei strategii exhaustive și coordonate de prevenire a cancerului cervical și a altor boli cauzate de PVU. Această strategie va include educație despre reducerea comportamentelor ce sporesc riscul achiziției infecției PVU, instruirea lucrătorilor medicali și informații pentru femei despre screening-ul, diagnosticul și tratamentul leziunilor pre-canceroase și cancerului. Strategia va mai include și creșterea accesului la servicii calitative de screening și tratament, la fel ca și la terapia formelor invazive de cancer și îngrijiri paliative. Introducerea vaccinului anti-PVU nu trebuie să submineze sau să redirecționeze finanțarea de la dezvoltarea sau funcționarea programelor efective de screening al cancerului cervical. Vaccinarea anti-PVU este intervenția preventivă primară și nu elimină complet necesitatea screening-ului la etapele mai tardive ale vieții, deoarece vaccinurile existente nu protejează împotriva tuturor tipurilor de PVU cu risc oncogen mare și exercită un impact limitat asupra bolii la femeile mai în vârstă decât grupul/grupurile eligibil(e) pentru vaccin. Se recomandă explorarea oportunităților de corelare a introducerii vaccinării anti-PVU cu alte vaccinări efectuate la aceeași vârstă (de exemplu, vaccinarea împotriva tetanosului și difteriei) și programe axate pe tineri (de exemplu, prin intermediul serviciilor de sănătate din școli sau pentru adolescenți). Totuși, introducerea vaccinării anti-PVU nu trebuie să fie întârziată dacă celelalte intervenții relevante nu pot fi implementate în același timp.<sup>128</sup>

<sup>128</sup> Ghid pentru introducerea vaccinului anti-PVU în programele naționale de imunizare. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2017. Disponibil pe <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accesat în februarie 2017;

В странах СВД и СДНС вакцинация множественных возрастных когорт приведет, как прогнозируется, к существенному сокращению времени для достижения влияния вакцинации, чем вакцинация одной возрастной когорты. Однако влияние вакцинации многих возрастных когорт может быть снижено в странах, где наблюдается сексуальная активность в раннем возрасте. При глобальном анализе вакцинация множественных когорт девочек экономически эффективна при возрастной амплитуде 9-14 лет (против одной возрастной когорты), особенно при использовании двухдозового календаря прививок. Возрастающая экономическая эффективность в отношении дополнительных возрастных когорт девочек и женщин в возрасте ≥15 лет ниже, так как в этом случае необходимо проводить вакцинацию в соответствии с трехдозовым календарем прививок, и пропорционально большее число девочек/женщин будет уже инфицировано.

### Поziция ВОЗ

ВОЗ осознает серьезность проблемы рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и снова рекомендует включить ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации. Рак шейки матки, который составляет 84% всех случаев рака, связанных с ВПЧ, должен оставаться приоритетом для иммунизации против ВПЧ. Профилактика рака шейки матки лучше всего достигается путем иммунизации девочек до сексуального дебюта. Все три лицензированные вакцины против ВПЧ, бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная, имеют хорошие профили безопасности, действенности и эффективности.

*Стратегия реализации:* ВПЧ-вакцины должны внедряться в рамках скоординированной и комплексной стратегии по профилактике рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ. Эта стратегия должна включать санитарное просвещение относительно поведенческих аспектов, повышающих риск инфицирования ВПЧ, обучение медицинских работников и информирование женщин по поводу скрининга, диагностики и лечения предраковых поражений и рака. Стратегия также должна включать повышение доступности качественного скрининга и лечения инвазивного рака и паллиативной помощи. Внедрение ВПЧ-вакцины не должно нарушать или отвлекать финансирование от разработки или проведения эффективных программ по скринингу рака шейки матки. ВПЧ-вакцинация является основным подходом по профилактике, но она не подразумевает полную отмену скрининга на более поздних этапах жизни, так как существующие вакцины не защищают от всех типов ВПЧ высокого риска и будут иметь ограниченное влияние на заболевание среди женщин старше, чем группы, предназначенные для вакцинации. Следует искать возможности для сочетания внедрения ВПЧ-вакцины с другими вакцинами, которые вводятся в том же возрасте (например, вакцины против дифтерии и столбняка), и программами, нацеленными на молодых людей (например, в школе или службами по охране здоровья подростков). Однако ВПЧ-вакцинацию не следует откладывать из-за того, что другие соответствующие мероприятия не могут быть реализованы в то же время<sup>128</sup>.

<sup>128</sup> Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accessed February 2017.

OMS recomandă tuturor țărilor să continue cu introducerea vaccinării anti-PVU la scară națională. Vaccinul poate fi introdus cu succes printr-o combinație de diverse strategii de implementare, care ar putea fi în baza instituțiilor medico-sanitare, activitatea în comunitate și/sau instituțiile școlare, sau prin campanii de vaccinare. Țările vor folosi abordările ce sunt (i) compatibile cu infrastructura existentă de prestare a serviciilor și capacitățile lanțului rece, (ii) accesibile financiar, cost-eficiente și durabile și (iii) capabile să asigure cea mai mare acoperire vaccinală posibilă. Introducerea treptată va fi o soluție alternativă doar pe termen scurt, aplicabilă în țările în care constrângerile financiare sau operaționale nu permit implementarea unui program de imunizare la scară națională într-un singur an calendaristic. În astfel de cazuri, prioritare vor fi strategiile ce includ populațiile, care mai târziu pe parcursul vieții probabil vor avea un acces mai mic la screening-ul de cancer cervical.

*Grupurile-țintă primare și secundare:* Pentru prevenirea cancerului cervical, populația-țintă primară recomandată de OMS pentru vaccinarea anti-PVU va fi formată din fetele de 9–14 ani până la debutul vieții sexuale. Strategiile de vaccinare se vor axa inițial pe asigurarea primordială a unei acoperiri înalte în acest grup prioritar.

Obținerea unei acoperiri vaccinale înalte la fete (>80%) reduce riscul infecției PVU la băieți.<sup>129</sup>

Vaccinarea grupului-țintă secundar, adică a femeilor de 15 ani sau mai în vârstă sau a bărbaților, este recomandată doar dacă aceasta este fezabilă, accesibilă financiar, cost-eficientă și dacă nu redirecționează resursele de la vaccinarea grupului-țintă primar sau de la programele eficiente de screening al cancerului cervical.

Vaccinarea fetelor din cohorte de vârste multiple, cu vârsta între 9 și 18 ani la momentul introducerii vaccinului anti-PVU, va exercita un impact mai rapid și mai mare asupra populației decât vaccinarea cohortelor de vârstă unice, grație protecției nemijlocite estimate mai mari și imunității colective.<sup>130</sup> Această abordare va oferi, de asemenea, oportunități de economii de scară în prestarea serviciului și ar putea spori rezistența programelor la potențialele sistări în furnizarea vaccinului. Vaccinarea multiplelor cohorte de fete este cost-eficientă pentru intervalul de vârstă 9–14 ani, în particular la folosirea schemei de imunizare cu 2 doze. Atunci când vaccinul este introdus pentru prima oară, se recomandă vaccinarea inițială a cohortelor multiple de fete de 9–14 ani. Cost-eficacitatea suplimentară pentru fiecare cohortă de vârste adițională pentru fete și femeile mai în vârstă de 15 ani este puțin probabilă, deoarece imunizarea în așa caz ar fi necesitat administrarea a 3 doze, iar proporția femeilor sexual active ar fi mai mare la aceste cohorte mai în vârstă.

<sup>129</sup> Dovezile pentru tabelul cu recomandări. Evaluarea imunizării în funcție de sexe. Disponibil pe [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/PVU\\_gender\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/PVU_gender_recommendation_table.pdf), accesat în mai 2017;

<sup>130</sup> Dovezile pentru tabelul cu recomandări. Vaccinarea mai multor cohorte de vârstă la femei. Disponibil pe [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/PVU\\_female\\_age\\_cohorts\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/PVU_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf), accesat în mai 2017;

ВОЗ рекомендует всем странам предпринять внедрение ВПЧ-вакцинации на национальном уровне. Успешное внедрение может быть достигнуто путем сочетания различных стратегий по оказанию медицинских услуг, включая базирующиеся на работе лечебно-профилактических учреждений, работу на выезде и/или в школах и другие кампании. Страны должны использовать подходы, которые (i) совместимы с их инфраструктурой и потенциалом холодовой цепи, (ii) доступны в экономическом отношении, экономически эффективны и устойчивы и (iii) позволяют достичь максимально высокого охвата. Поэтапное внедрение должно быть только краткосрочной альтернативой для стран, имеющих финансовые или производственные ограничения, которые препятствуют реализации общенациональной программы иммунизации в один календарный год. В этом случае приоритетными должны стать стратегии, включающие слои населения, которые, вероятно, имеют меньший доступ к программам по скринингу рака шейки матки на более поздних этапах жизни.

*Первичные и вторичные целевые группы:* Первичной целевой группой в отношении профилактики рака шейки матки, рекомендованной ВОЗ для ВПЧ-вакцинации, являются девочки в возрасте от 9 до 14 лет, до того как они становятся сексуально активными. Первичным приоритетом стратегий вакцинации является высокий уровень охвата прививками в этой целевой группе.

Достижение высокого охвата вакцинацией среди девочек (>80%) снижает риск ВПЧ-инфекции среди мальчиков.<sup>129</sup>

Вакцинация вторичной целевой группы, представленной женщинами в возрасте  $\geq 15$  лет или мужчинами, рекомендуется, только если она выполнима, доступна в финансовом отношении, экономически эффективна и не отвлекает ресурсы, предназначенные для вакцинации первичной целевой группы населения или для эффективных программ по скринингу рака шейки матки.

Вакцинация нескольких возрастных когорт девочек в возрасте от 9 до 18 лет на момент внедрения ВПЧ-вакцины приведет к более быстрому и сильному эффекту, чем вакцинация отдельных возрастных когорт, из-за предполагаемого увеличения непосредственной защиты и коллективного иммунитета<sup>130</sup>. Этот подход также предоставляет возможности для экономии за счет масштаба доставки и может сделать программы более устойчивыми к любым сбоям в поставках вакцины. Вакцинация нескольких возрастных когорт девочек является экономически эффективной в возрастном диапазоне 9-14 лет, в частности, при использовании двухдозового календаря прививок. Первичная вакцинация нескольких возрастных когорт девочек в возрасте 9-14 лет рекомендуется, когда вакцина внедряется впервые. Возрастающая экономическая эффективность для каждой дополнительной возрастной когорты девочек и женщин в возрасте  $\geq 15$  лет вряд ли будет экономически эффективной, потому что иммунизация тогда потребует календаря из трех доз, и доля сексуально активных женщин больше в этой более старшей возрастной группе.

<sup>129</sup> Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_gender\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.

<sup>130</sup> Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_female\\_age\\_cohorts\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.



*Alegerea vaccinului anti-PVU:* Dovezile actuale sugerează că din punct de vedere al sănătății publice, vaccinurile bivalent, tetravalent și nonavalent oferă imunogenitate, eficacitate și eficiență comparabile în aspect de prevenire a cancerului cervical, care este preponderent cauzat de tipurile PVU 16 și 18.<sup>131</sup> Alegerea vaccinului anti-PVU se va baza pe evaluarea datelor locale relevante și depinde de o serie de factori, inclusiv anvergura problemei de sănătate publică PVU-asociate prevalente (cancerul cervical, alte cancere PVU-asociate sau verucile anogenitale) și populația pentru care vaccinul este aprobat. Decidenții vor lua în considerare, de asemenea, caracteristice distincte ale produselor, cum ar fi prețul și aranjamentele programatice.

*Calendarul vaccinării:* Dovezile actuale susțin recomandarea privind schema de imunizare cu 2 doze, cu un interval corespunzător între prima și a doua doză la persoanele cu vârsta de 9–14 ani. Această schemă mai are și avantaje programatice și de economie a costurilor, facilitând o acoperire vaccinală mare.

Pentru imunizarea anti-PVU a persoanelor ce au primit prima doză până la vârsta de 15 ani se recomandă vaccinarea cu 2 doze la un interval de 6 luni între doze. Persoanele cu vârsta  $\geq 15$  ani la momentul administrării dozei a doua sunt protejați suficient prin 2 doze.

Nu există un interval maximal recomandat între doze. Totuși, se sugerează nedepășirea intervalului de 12–15 luni pentru finalizarea oportună a schemei de vaccinare până la debutul vieții sexuale. Dacă intervalul între doze este mai mic de 5 luni, o a treia doză va fi administrată la un interval de cel puțin 6 luni după prima doză.

Schema de administrare în 3 doze (0, 1–2 și 6 luni) va fi folosită în cazul tuturor vaccinărilor inițiate la subiecții cu vârsta  $\geq 15$  ani, dar și la persoanele cu vârsta sub 15 ani cu statut imunocompromis cunoscut și/sau infecție HIV documentată (indiferent dacă acești beneficiază sau nu de terapie anti-retrovirală). Înainte de vaccinarea anti-PVU nu este necesar de efectuat screening-ul la infecția PVU sau infecția HIV.

*Co-administrarea cu alte vaccinuri:* Vaccinurile anti-PVU pot fi co-administrate cu alte vaccinuri vii sau nevi folosind seringi separate și locuri de injectare diferite. Din considerente programatice va fi examinată oportunitatea co-administrării vaccinului anti-PVU cu doza de rapel împotriva tetanosului și difteriei.

*Folosirea interschimbabilă a vaccinurilor anti-PVU:* Există puține date privind siguranța, imunogenitatea sau eficacitatea celor 3 vaccinuri anti-PVU atunci când sunt utilizate interschimbabil. Aceste vaccinuri posedă caracteristici, componente și indicații diferite. De aceea, acolo unde sunt folosite mai multe vaccinuri în paralel, vor fi depuse toate eforturile pentru administrarea tuturor dozelor de același vaccin. Totuși, dacă nu se cunoaște vaccinul folosit la administrarea dozei / dozelor anterioare, oricare din vaccinurile anti-PVU poate fi folosit pentru finalizarea schemei de vaccinare recomandate.

*Выбор ВПЧ-вакцины:* Современные данные свидетельствуют о том, что с точки зрения перспектив здравоохранения бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная вакцины обеспечивают схожую иммуногенность, действенность и эффективность в отношении профилактики рака шейки матки, который, в основном, вызывается ВПЧ типов 16 и 18<sup>131</sup>. Выбор ВПЧ-вакцины должен осуществляться на основе оценки местных соответствующих данных и ряда факторов, включая масштаб ассоциированной с ВПЧ проблемы здравоохранения (рак шейки матки, другие виды рака, ассоциируемые с ВПЧ, или аногенитальные бородавки) и население, для которого была предназначена вакцина. Лица, принимающие решения, должны учитывать также особые характеристики препарата, такие как цена, и программные проблемы.

*Календарь прививок:* Согласно имеющимся данным, рекомендуется двухдозовый календарь с адекватным интервалом между дозами для лиц в возрасте 9–14 лет. Такой календарь имеет экономические и программные преимущества, которые могут обеспечить высокий охват.

Двухдозовый календарь с 6-месячным интервалом между дозами рекомендуется для лиц, получающих первую дозу вакцины в возрасте до 15 лет. Те, кто уже достиг возраста  $\geq 15$  лет на момент введения второй дозы, должны быть также адекватно привиты в соответствии с двухдозовым календарем.

Не существует рекомендации относительно максимального интервала между дозами. Однако предполагается, что интервал должен быть не более 12–15 месяцев, чтобы завершить календарь прививок быстро и до начала сексуальной активности. Если интервал между дозами меньше 5 месяцев, должна быть введена третья доза, по крайней мере, через 6 месяцев после первой дозы.

Трехдозовый календарь (0, 1–2, 6 месяцев) рекомендуется для женщин, вакцинация которых начинается в возрасте 15 лет и старше, а также для лиц моложе 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных (независимо от того, получают ли они антиретровирусную терапию или нет). Необходимости в выявлении ВПЧ-инфекции или ВИЧ-инфекции до ВПЧ-вакцинации нет.

*Одновременное введение с другими вакцинами:* ВПЧ-вакцины могут вводиться одновременно с другими убитыми и живыми вакцинами при условии использования отдельных шприцев и разных мест для инъекций. Одновременное введение ВПЧ-вакцины с бустерной дозой дифтерийно-столбнячной вакцины должно рассматриваться с точки зрения программных соображений.

*Взаимозаменяемое использование ВПЧ-вакцин:* Данные о безопасности, иммуногенности или действенности трех имеющихся ВПЧ-вакцин при их взаимозаменяемом использовании ограничены. Эти вакцины имеют разные особенности, компоненты и показания, и при условии, когда одна или более вакцин могут быть использованы, все усилия должны быть направлены на использование одной и той же вакцины при введении всех доз. Однако, если вакцина, которая была введена в качестве предыдущей дозы, неизвестна или недоступна, любая из ВПЧ-вакцин может быть использована для завершения рекомендованного календаря прививок.

<sup>131</sup> Dovezile pentru tabelul cu recomandări privind alegerea vaccinului. Disponibile pe [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/PVU\\_choice\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/PVU_choice_recommendation_table.pdf), accesat în mai 2017;

<sup>131</sup> Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_choice\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.

**Siguranță:** Fenomenele adverse după vaccinarea împotriva PVU sunt, de regulă, de scurtă durată și nu sunt grave. Vaccinurile pot fi folosite la persoanele imunocompromise și/sau cu infecție HIV. Există puține date privind siguranța vaccinării anti-PVU în sarcină, astfel că vaccinarea anti-PVU a gravidelor va fi evitată. Dacă o femeie tânără devine însărcinată după inițierea vaccinării, doza / dozele rămase vor fi amânate până la finalizarea sarcinii. Dacă gravida a fost întâmplător vaccinată împotriva PVU pe parcursul sarcinii, nu se recomandă întreruperea sarcinii. Alimentarea la sân nu este o contraindicație pentru vaccinarea anti-PVU. Dovezile existente nu denotă creșterea riscului apariției la mame sau la copiii acestora a fenomenelor adverse după administrarea vaccinului anti-PVU la femeile care alăptează.

Vaccinurile anti-PVU nu vor fi administrate persoanelor ce au prezentat reacții alergice severe la o doză anterioară de vaccin anti-PVU sau la unul din componentele vaccinului.

**Călătorii și lucrătorii medicali:** Călătorii sau lucrătorii medicali nu prezintă un risc aparte de infectare cu PVU și vor urma recomandările de vaccinare stabilite pentru populația generală.

**Monitorizare:** Monitorizarea prevalenței infecției în funcție de tipurile PVU la femeile tinere sexual active ar putea oferi indicii timpurii cu privire la eficacitatea vaccinurilor. Dat fiind faptul că aceasta implică o alocație considerabilă de resurse pentru cel puțin 5–10 ani, strategia dată nu este potrivită sau necesară pentru toate țările.<sup>132</sup> Totuși, toate țările vor lua în considerare oportunitatea creării sau îmbunătățirii raportării în registrele de cancer exhaustive sau în registrele specifice de cancer cervical.<sup>133</sup> Registrele de cancer populaționale sunt necesare pentru cuantificarea impactului programelor de vaccinare anti-PVU și screening al cancerului cervical.

Trebuie să fie implementat un sistem de supraveghere pentru monitorizarea siguranței vaccinurilor anti-PVU. Investigarea promptă și riguroasă a tuturor fenomenelor adverse grave potențial corelate cu vaccinul va contribui, de asemenea, la edificarea încrederii populației în programul de imunizări.

**Prioritățile pentru cercetările științifice:** Este nevoie de continuat studiile pentru generarea datelor privind eficacitatea clinică pe termen lung și durata protecției, în special pentru schema de imunizare cu vaccinul anti-PVU nonvalent în 2, respectiv 3 doze. Studiile multicentrice efectuate la femeile tinere și sănătoase, la fel ca și printre anumite populații specifice (de exemplu, persoanele cu infecție HIV, adolescenții cu malnutriție, persoanele expuse infecției endemice cu malarie) în țările cu venituri mici vor oferi dovezi suplimentare privind impactul vaccinului în aceste populații. Sunt necesare dovezi suplimentare privind eficacitatea și cost-eficiența schemei de vaccinare cu o singură doză și privind imunogenitatea și siguranța administrării vaccinului anti-PVU la copiii cu vârsta mai mică de 9 ani. ■

<sup>132</sup> Vezi WER nr.25, 2010, pp. 237–243;

<sup>133</sup> Agenția Internațională pentru Cercetări în domeniul Cancerului. Planificarea și elaborarea registrului de cancer populațional în țările cu venituri mici și medii. Disponibil pe <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub-treport-pub43/index.php>, accesat în februarie 2017

**Bezопасность:** Побочные проявления после ВПЧ-вакцинации обычно несерьезные и непродолжительные. Вакцины могут применяться среди лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных. Данные о безопасности ВПЧ-вакцинации в период беременности ограничены, и поэтому следует избегать ВПЧ-вакцинации беременных женщин. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы (доз) должно быть отложено до завершения беременности. Непреднамеренное введение вакцины во время беременности не является причиной для прерывания беременности. Грудное вскармливание не является противопоказанием для ВПЧ-вакцинации. Имеющиеся данные не указывают на повышенный риск возникновения побочных проявлений у матерей или их детей после введения вакцины кормящим женщинам.

ВПЧ-вакцины не должны вводиться тем, у кого отмечалась серьезная аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины, или имеется аллергия на какой-то компонент вакцины.

Путешественники и медицинские работники: Путешественники и медицинские работники не подвергаются особому риску инфицирования ВПЧ, и они должны следовать тем же рекомендациям, что и все население.

**Мониторинг:** Мониторинг пораженности типами ВПЧ сексуально активных молодых женщин может предоставить ранние признаки эффективности вакцины. Так как это требует значительного выделения ресурсов, по крайней мере, на 5–10 лет, эта стратегия не целесообразна или не подходит для всех стран<sup>132</sup>. Однако всем странам следует рассмотреть вопрос о создании или усовершенствовании механизма отчетности в комплексные регистры раковых заболеваний или специальные регистры для рака шейки матки<sup>133</sup>. Регистры рака на уровне популяции необходимы для оценки влияния программ ВПЧ-вакцинации и скрининга рака шейки матки.

Необходим эпиднадзор для осуществления мониторинга безопасности ВПЧ-вакцины. Быстрое и тщательное расследование каких-либо потенциально связанных с вакцинацией серьезных побочных проявлений служит также для поддержания доверия к программе иммунизации.

Приоритеты в области научных исследований: Дальнейшие научные исследований необходимы для получения данных о долгосрочной клинической эффективности и продолжительности защиты, особенно в отношении девятивалентной вакцины при использовании двухдозового и трехдозового календарей прививок. Многие исследования в странах с низкими доходами населения среди здоровых молодых женщин и среди специальных групп населения (например, ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих нарушением питания подростков, лиц, проживающих в эндемичных районах в отношении малярии) предоставили бы дополнительные данные о влиянии вакцины в этих группах населения. Необходимы дополнительные данные по вопросам эффективности и экономической эффективности однодозового календаря прививок и иммуногенности и безопасности при введении ВПЧ-вакцины детям младше 9 лет. ■

<sup>132</sup> См. No. 25, 2010, pp. 237–243.

<sup>133</sup> International Agency for Research on Cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, accessed February 2017.