Մարդու պապիլոմավիրուսային վարակի դեմ պատվաստումներ

/ԱՀԿ պաշտոնական դիրքորոշում, մայիս 2017/

Ոչ պաշտոնական թարգմանություն

Ներածություն

Համաձայն իր լիազորությունների ԱՀԿ-ն, անդամ պետություններին առողջապահական քաղաքականության մշակմանն աջակցելու հարցերում, ներկայացնում է պատվաստանյութերի և համակցված պատվաստանյութերի վերաբերյալ մի շարք պարբերաբար թարմացվող պաշտոնական դիրքորոշումներ՝ ուղղված միջազգային առողջապահական նշանակություն ունեցող հիվանդությունների դեմ: Սույն փաստաթղթերը հիմնականում վերաբերում են պատվաստանյութերի կիրառմանը պատվաստումային լայանածավալ ծրագրերում: Դրանք ամփոփում են համապատասխան հիվանդությունների և պատվաստանյութերի վերաբերյալ հիմնական տեղեկատվությունը, ինչպես նաև դրանց օգտագործման վերաբերյալ ԱՀԿ-ի ներկայիս դիրքորոշումը՝ գլոբալ մակարդակում:

Սույն փաստաթղթերը վերանայվում են արտաքին փորձագետների և ԱՀԿ աշխատակիցների կողմից, ինչպես նաև վերանայվում և հաստատվում են ԱՀԿ-ի իմունականխարգելման հարցերով ռազմավարական խորհրդատվական խմբի փորձագետների կողմից (SAGE) (http://www.who.int/immunization/ sage/en/):

Առկա ապացույցների որակը պարբերաբար գնահատվում է GRADE մեթոդաբանության կիրառմամբ: Իմունականխարգելման հարցերով ռազմավարական խորհրդատվական խմբի փորձագետների (SAGE) որոշումների կայացման գործընթացն արտացոլվում է առաջարկների ապացույցների աղյուսակում:

Պատվաստանյութի վերաբերյալ պաշտոնական դիրքորոշում արտահայտող փաստաթղթերի մշակման գործընթացի նկարագրությունը հասանելի է հետևյալ հղմամբ. http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_ process.pdf:

Պաշտոնական դիրքորոշում արտահայտող փաստաթղթերը հիմնականում նախատեսված են հանրային առողջապահության ոլորտի ազգային պաշտոնյաների և իմունականխարգելման ծրագրերի ղեկավարների կիրառման համար:

Դրանք կարող են նաև հետաքրքրել միջազգային ֆինանսական գործակալություններին, իմունականխարգելման հարցերով խորհրդատվական խմբերին, պատվաստանյութեր արտադրողներին, բուժաշխատողներին, լրագրողներին, ինչպես նաև հասարակությանը:

Սույն փաստաթուղթը փոխարինում է մարդու պապիլոմավիրուսային վարակի (ՄՊՎ) հետևանքով առաջացող հիվանդությունների դեմ պատավաստանյութերի նկատմամբ ԱՀԿ-ի 2014 թ. պաշտոնական դիրքորոշումը: Այն հիմնականում վերաբերում է արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելմանը, ինչպես նաև պարունակում է տեղեկատվություն ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների միջոցով կանխարգելվող քաղցկեղի այլ տեսակների և այլ հիվանդություններ մասին: Այն ներառում է ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերի հետ կապված վերջին զարգացումները, այդ թվում, 9-վալենտ պատվաստանյութի արտոնագրման և պատվաստանյութի արդյունավետության վերաբերյալ վերջին տվյալները, ինչպես նաև առաջարկություններ է տրամադրում պատվաստանյութի ընտրության վերաբերյալ: Նոր առաջարկություններ են ներկայացվում՝ կապված պատվաստման ռազմավարությունների հետ, որպես թիրախ ընտրելով միայն աղջիկներին կամ և՛ աղջիկներին, և՛ տղաներին, ինչպես նաև տարբեր տարիքային խմբերի պատվաստումները: Այս առաջարկությունները քննարկվել են Իմունականխարգելման հարցերով ռազմավարական խորհրդատվական փորձագետների խմբի (SAGE) կողմից 2016թ. հոկտեմբերին: Իմունականխարգելման հարցերով ռազմավարական խորհրդատվական փորձագետների խմբի (SAGE) ժողովում ներկայացված փաստերին կարելի է ծանոթանալ հետևյալ հղմամբ. http://www.who.int/immunization/ sage/meetings/2016/october/en/:

Նախաբան

ՄՊՎ-ն վերարտադրողական համակարգի ամենատարածված վիրուսային վարակն է և կարող է տղամարդկանց և կանանց շրջանում առաջացնել

նախաքաղցկեղային վիճակ, որը հետագայում կարող է վերածվել քաղցկեղի: Չնայած ՄՊՎ-ով պայմանավորված դեպքերի մեծ մասն ընթանում է առանց ախտանշանների և վարակը կարող է ինքնուրույն անհետանալ, ՄՊՎ-ի մշտական առկայությունը կարող է առաջացնել հիվանդության:

Կանանց շրջանում, ՄՊՎ-ի որոշ շճատիպերի մշտական առկայությունը (առավել հաճախ ՄՊՎ-16 և ՄՊՎ-18) կարող է առաջացնել նախաքաղցկեղային վիճակ, որը չբուժելու դեպքում, կարող է հանգեցնել արգանդի պարանոցի քաղցկեղի: ՄՊՎ-ն կապված է նաև բկանցքի և անոգենիտալ քաղցկեղի հետ՝ տղամարդկանց և կանանց շրջանում:

ՄՊՎ-ի և ՄՊՎ-ի հետևանքով առաջացող հիվանդությունների համաճարակաբանությունը

ՄՊՎ-ի փարածվածությունը արգանդի պարանոցի նմուշներում

Մետավերլուծության հիման վրա, ողջ աշխարհում ՄՊՎ-ի տարածվածությունը նորմալ ցիտոլոգիայով կանանց շրջանում կազմում է 11.7% (95% վստահության միջակայք (այսուհետ՝ՎՄ) 11.6-11.7%):

Ամենաբարձր տարածվածության ցուցանիշը գրացվել է Արևադարձային Աֆրիկայում (24%; 95% ՎՄ: 23.1–25.0%), Լատինական Ամերիկայում և Կարիբյան երկրներում (16.1%; 95% ՎՄ: 15.8–16.4%), Արևելյան Եվրոպայում (14.2%, 95% ՎՄ: 14.1-14.4%) և հարավ-արևելյան Ասիայում (14%, 95% ՎՄ: 13.0-15.0): Այնուամենայնիվ, արգանդի պարանոցի նմուշներում ՄՊՎ–ի՝ երկրին բնորոշ տարածվածության ցուցանիշը տատանվում էր 1.6%-ից մինչև 41.9%:

ՄՊՎ փարածվածությունն ըսփ փարիքային խմբերի

Տարածվածության առավել բարձր ցուցանիշներ են արձանագրվել երիտասարդների (<25 տարեկան) շրջանում՝ 21.8% տարածվածության ցուցանիշ (95% ՎՄ: 21.3–22.3%, կոպիտ հաշվարկ) և 24.0% տարածվածության ցուցանիշ (95% ՎՄ: 23.5–24.5%, ճշգրտված հաշվարկ), միջին տարիքային խմբում տարածվածության ցուցանիշն ավելի ցածր է:

Կենտրոնական և Հարավային Ամերիկայում արձանագրվել է տարածվածության աճ մեծահասակների շրջանում (≥ 45 տարի): Ասիայի և Աֆրիկայի որոշ ցածր եկամուտ ունեցող երկրներում ՄՊՎ տարածվածությունը գրեթե նույնն է բոլոր տարիքային խմբերի կանանց շրջանում: ՄՊՎ-ի 16 և 18 շճատիպերն ամենատարածված տեսակներն են ամբողջ աշխարհում, ՄՊՎ 16 շճատիպը ամենատարածվածն է բոլոր տարածաշրջաններում:

ՄՊՎ-ի 18 շճատիպը և այլ բարձր ռիսկի շճատիպերը, ինչպիսիք են 31, 39, 51, 52, 56, 58 և 59 շճատիպերը, ունեն նմանատիպ տարածում:

ՄՊՎ-ի մեկ շճատիպով վարակված կանայք կարող են վարակվել ՄՊՎ-ի այլ շճատիպերով:

ՄՊՎ-ի փարածվածությունը փղամարդկանց շրջանում

>18 տարեկան տղամարդկանց շրջանում սեռական օրգանների ՄՊՎ-ի տարածվածության ուսումնասիրությունը վկայում է, որ վարակը, ի տարբերություն կանանց, առավել տարածված է ավելի բարձր տարիքային խմբի տղամադրկանց շրջանում, և գրեթե անփոփոխ է կամ չնչին նվազում է տարիքի ավելացման հետ:

ՄՊՎ- ի տարածվածությունը բարձր էր բոլոր տարածաշրջաններում, սակայն տատանվում էր ցածր ռիսկի խմբում գտնվող տղամարդկանց շրջանում 1%-84%, իսկ բարձր ռիսկի խմբում գտնվող տղամարդկանց շրջանում՝ 2%-93% (սեռական ճանապարհով փոխանցվող հիվանդություն ունեցող հիվանդանոց այցելածներ, ՄԻԱՎ-դրական տղամարդիկ և ՄՊՎ վարակ կամ ոչ նորմալ ցիտոլոգիա ունեցող կանանց զուգընկերներ): Դեպքերը բարձր տարածվածություն ունեն ՄԻԱՎ-դրական տղամարդկանց շրջանում, որոնք սեռական հարաբերություն են ունեցել այլ տղամարդկանց հետ: Անալ ՄՊՎ վարակը շատ տարածված է տղամարդկանց շրջանում, որոնք սեռական հարաբերություն են ունեցել այլ տղամարդկանց հետ, և կրում է հանընդհանուր բնույթ գրեթե բոլոր ՄԻԱՎ-դրականների շրջանում: Բազմոլորտ կլինիկական փորձարկման միջոցով ուսումնասիրվեց առնանդամի,

ամորձապարկի, շուրջհետանցքային հատվածի ՄՊՎ վարակի տարածվածությունը հետերոսեքսուալ տղամարդկանց շրջանում:
ՄՊՎ ցանկացած շճատիպով տարածվածության տվյալները հետևյալն են՝ 18.7% առնանդամ, 13.1% ամորձապարկ, 7.9% շուրջհետանցքային հատված և 21.0% ցանկացած այլ օրգան: ՄՊՎ-ն առավել տարածված էր Աֆրիկյան տարածաշրջանի տղամարդկանց շրջանում և ամենաքիչն էր տարածված Ասիա-Խաղաղօվկիանոսյան տարածաշրջանի տղամարդկանց շրջանում:
Որևէ տարիքային խումբ կապված չէր ՄՊՎ-ի 6, 11, 16, 18 դրական շճատիպերի հետ կամ ՄՊՎ-ի այլ շճատիպերի տեսակների հետ:
ՄՊՎ տարածվածության վրա էապես ազդում է ողջ կյանքի ընթացքում առնվազն երեք կին զուգընկեր ունենալու փաստը՝ հավանականության հարաբերակցությունը (OR) 3.2 (95% ՎՄ: 2.1–4.9) ՄՊՎ 6, 11 և 18 շճատիպերի համար, և հավանականության հարաբերակցությունը 4.5 (95% ՎՄ: 3.3–6.1) ՄՊՎ բոլոր հետազոտված շճատիպերի համար:
Աֆրիկայի Սուբ-Սահարյան պետությունների տղամադրկանց շրջանում սեռական օրգանների ՄՊՎ-ի շարունակական հետազոտությունների տվյալների համաձայն ՄՊՎ ցանկացած շճատիպի տարածվածության ցուցանիշը տատանվում էր 19.1% - 100%:

ՄՊՎ ցանկացած շճատիպի կոլեկտիվ տարածվածությունը կազմում էր 78.2% (95% ՎՄ: 54.2–91.6%) ՄԻԱՎ վարակակիր տղամարդկանց շրջանում, և 49.4% (95% ՎՄ: 30.4–68.6%) ՄԻԱՎ չունեցող տղամարդկանց շրջանում (P=0.0632): Հստակ տարիքային զարգացում չի հայտնաբերվել: Բնակչության շրջանում ամենատարածված բարձր ռիսկային ՄՊՎ շճատիպերը հանդիսացել են ՄՊՎ-16 և ՄՊՎ-52, իսկ ՄՊՎ-6՝ ամենատարածված ցածր ռիսկային ՄՊՎ շճատիպը:

ՄՊՎ-ով պայմանավորված արգանդի պարանոցի քաղցկեղ կականց շրջանում

ՄՊՎ-ի բարձր ռիսկային շխատիպերով պայմանավորված վարակի առկայությունը սերտորեն կապված է արգանդի պարանոցի քացկեղի զարգացման հետ: Համաձայն հաշվարկների, 2012 թ. կանանց շրջանում ՄՊՎ-ով պայմանավորված քաղցկեղների 630 000 նոր դեպք է հայտնաբերվել, որից 530 000 (84%) արգանդի պարանոցի

քաղցկեղի: Ինչի հետևանքով ամբողջ աշխարոհում արձանագրվել է մոտ 266 000 մահվան դեպք, որը կազմում է կանանց շրջանում այդ տարում քաղցկեղով պայմանավորված մահացության 8% -ը:

ՄՊՎ 16 և ՄՊՎ 18 շճատիպերով պայմանավորված են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի 71% դեպքերը: Ավելի ստույգ, դեպքերի 60.6% (95% ՎՄ: 59.6-61.6) վերագրվում են ՄՊՎ-16 շճատիպին և 10.2% (95% ՎՄ: 9.6-10.9)՝ ՄՊՎ-18 շճատիպին:

ՄՊՎ-31 շճատիպով պայմանավորված արգանդի պարանոցի քաղցկեղի դեպքերը կազմում են 3.7%, ՄՊՎ-33՝ 3.8%, ՄՊՎ-45՝ 5.9%, ՄՊՎ-52՝ 2.8% և ՄՊՎ-58՝ 2.3%:

ՄՊՎ դրական ԴՆԹ ունեցող տափակ-բջջային քաղցկեղների մոտ 90%-ը պայմանավորված է ՄՊՎ 16, 18, 45, 31, 33, 52 և 58 շճատիպերով: Չնայած ՄՊՎ բարձր ռիսկային շճատիպով վարակված լինելու փաստը արգանդի պարանոցի քաղցկեղի առաջացման հիմնական պատճառն է, այնուամենայնիվ մի շարք կանանց օրգանիզմում վիրուսի առկայության հետևանքով քաղցկեղ չի զարգանում: Վարակը պահպանվում է կանանց շատ ցածր տոկոսի օրգանիզմում և քրոնիկ վարակների միայն շատ ցածր տոկոսը կարող է առաջացնել նախաքաղցկեղային վիճակ, որից ավելի քիչ տոկոսը կարող է առացաջնել ինվազիվ քաղցկեղ: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի դեպքերի (տարեկան 445 000 դեպք) մեծամասնությունը (>85%) արձանագրվում է ավելի քիչ զարգացած տարածաշրջաններում, որտեղ այն կազմում է կանանց շրջանում արձանագրվող քաղցկեղի դեպքերի մոտ 12%-ը:

Համեմատելով տվյալները պարզ երևում է, որ ավելի զարգացած տարածաշրջաններում կանանց շրջանում արգանդի պարանոցի քաղցկեղի դեպքերը կազմում են բոլոր տեսակի քաղցկեղների միայն 1%-ը (տարեկան 83 000 դեպք): Մահացության ցուցանիշները տատանվում են երկրների միջև 18-ապատիկի չափով՝ տատանվելով <2-ից, 100 000 կնոջ հաշվով, զարգացած երկրներում, մինչև 28, 100 000 կնոջ հաշվով, որոշ զարգացող երկրներում:

Տղամարդկանց և կանանց շրջանում ՄՊՎ-ով այլ հիվանդություններ

Անոգենիտալ ՄՊՎ վարակը կարող է հանգեցնել չարորակ նորագոյացությունների, կամ մաշկի և լորձաթաղանթների բարորակ նորագոյացությունների՝ ներառյալ անոգենիտալ գորտնուկները՝ տղամարդկանց և կանանց շրջանում: ՄՊՎ տարբեր շճատիպեր կարող են առաջացնել անոգենիտալ գորտնուկներ: Համաձայն որոշ հետազոտությունների, անոգենիտալ գորտնուկների 90%-ը պայմանավորված է ՄՊՎ 6 և 11 շճատիպերով:

Համաշխարհային գնահատականների համակարգված ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ անոգենիտալ գորտնուկներով տարեկան հիվանդացության ցուցանիշը (տղամարդկանց և կանանց շրջանում), այդ թվում, (նոր և կրկնված), տատանվում է 160-ից մինչև 289, 100 000 բնակչի հաշվով: Անոգենիտալ գորտնուկների նոր դեպքերի միջին տարեկան ցուցանիշը կազմել է 137, 100 000 տղամարդու հաշվով և 121՝ 100 000 կնոջ հաշվով: Բնակչության շրջանում տարածվածության ցուցանիշը տատանվում էր 0.15% - 0.18%: ՄՊՎ որոշ շճատիպեր նաև հետանցքի, բկանցքի, կանանց արտաքին սեռական օրգանների և առնանդամի քաղցկեղի դեպքերի զգալի մասի պատճառ են հանդիսանում: ՄՊՎ 16 և 18 շճատիպերը պատասխանատու են ՄՊՎ-ով պայմանավորված առնանդամի և պարանոցի քաղցկեղների 85% համար, և հետանցքի քազցկեղի դեպքերի 87% համար, որոնք ՄՊՎ վարակով պայմանավորված երկրորդ և երրորդ ամենատարածված քաղցկեղներն են, համապատասխանաբար՝ տարեկան 38 000 և 35 000 դեպք:

Հարուցիչը

Մարդու պապիլոմավիրուսները պատկանում են Papillomaviridae ընտանիքին: Վիրիոնները պարունակում են կրկնակի շերտավորված ԴՆԹ գենոմ: Գենետիկական նյութը կցված է կապսիդին, որոնք բաղկացած են խոշոր և մանր կառուցվածքային սպիտակուցներից, համապատասխանաբար L1 և L2: Հիմք ընդունելով L1-ի սպիտակուցի գենոմային հաջորդականությունը, որը կոդավորում է կապսիդային սպիտակուցը, հայտնաբերվել են ավելի քան 200 ՄՊՎ-ի մեկուսացած պապիլոմավիրուսներ հանդիսանալով որպես «տեսակներ» 23,23: ՄՊՎ-ի տեսակները կարող են դասակարգվել տարբեր ձևերով, ներառելով մարմնի այն մասերը, որ յուրաքանչյուր վիրուս հակված է ախտահարել և առաջացնել քաղցկեղ (բարձր և ցածր

ռիսկի տեսակներ): Քաղցկեղի հետազոտման միջազգային գործակալությունը ներկայումս սահմանում է ՄՊՎ-ի բարձր ռիսկային 12 տեսակներ (տեսակներ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) և լրացուցիչ տեսակները, որոնց համար կան քաղցկեղային անբավարարություն (տեսակներ 68 և 73):

Հիվանդություն

ՄՊՎ-ի վիրուսները տարածվում են սեռական օրգանների, լորձաթաղանթների կամ մարդու կենսաբանական հեղուկների հետ շփման միջոցով և կարող են փոխանցվել սեռական հարաբերության միջոցով: ՄՊՎ-ի վարակների մեծ մասը (70-90%) անախտանիշ է և 1-2 տարում ինքնաբերաբար վերանում են, եթե չի հայտնաբերվել և պատշաճ կերպով բուժվել, բարձր ռիսկային տեսակների հետ համակցված վարակը կարող է առաջանալ ինվազիվ քաղցկեղով վարակման վայրում ՝հիմնականում սեռական ուղիներից: Համակցված վարակը կարող է առաջանալ ինվազիվ քաղցկեղով վարակման վայրում ՝հիմնականում սեռական ուղիներից: Կայուն ՄՊՎ վարակը արգանդի պարանոցի քաղցկեղի հիմնական պատճառ է (15): Անկայուն ՄՊՎ-ի վարակը որոշվում է տիպային հատուկ ՄՊՎ ԴՆԹ-ի առկայությունը կրկնակի կլինիկական կենսաբանական նմուշների հետազոտման միջոցով, սովորաբար 6 ամիս, չնայած այս ժամանակահատվածը ընդունված չէ (24-25): Վարակված կանանց մոտ 5-10% -ի մոտ զարգացել է քրոնիկական հիվանդություն: Քրոնիկ վարակները ամիսների կամ տարիների ընթացքում կարող են առաջացնել պրոլալինյան գլանային կամ սկավառակային ներէպիթելիային վնասվածքներ, արգանդի պարանոցի ներէպիթելիային նեոպլազիա և քաղցկեղ: Արգանդի պարանոցի ներէպիթելիային նեոպլազիան այսուհետև դասակարգվում է թեթև դիսպլազիա, միջին դիսպլազիա և ծանր դիսպլազիա: Արգանդի պարանոցի ներէպիթելիային նեոպլազիաները շատ հաճախ վերանում են ինքնաբերաբար: Սակայն, արգանդի պարանոցի ախտահարումները մի քանի տարիների ընթացքում կարող են աստիճանաբար վերածվել քաղցկեղի:

ՄՊՎ վարակի ձեռքբերման և ինվազիվ քաղցկեղի առաջացման միջև ընդմիջումը սովորաբար 20 տարի է կամ ավելի երկար: Քաղցկեղի զարգացման հիմքը հասկանալի

չէ, սակայն նպաստավոր պայմանները և ռիսկի գործոնները, որոնք ներառում են ՄՊՎ-ի տեսակը, իմունային կարգավիճակը (իմունային անբավարարություն, ՄԻԱՎ վարակակ կամ իմունոսուպրեսիվ թերապիա), այլ վարակներ (հերպես, քլամիդիոզ, սուսանակ), զուգահեռ երիտասարդ տարիքը, առաջին հղիությունը և ծխելը նպաստում են քաղցկեղի զարգացմանը: ՄԻԱՎ-ով վարակված կանայք խոցելի են ՄՊՎ-ի վարակի նկատմամբ, նրանց մոտ արգանդի պարանոցի ներէպիթելիային նեոպլազիաների և արգանդի պարանոցի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը բարձր է (26):

ՄՊՎ վարակի ցածր ռիսկային տեսակներն առաջացնում է կանանց և տղամարդկանց մոտ սեռական կանդիլոմաներ կամ սեռական գորտնուկներ: Դրանցից ավելի քան 90% -ը կապված են 6 և 11-րդ տիպի տեսակների հետ: 6 կամ 11-րդ տեսակների վարակվածության դեպքերում անոգենիտալ գորտնուկները տղամարդկանց մոտ զարգանում են 11-12 ամսվա ընթացքում, իսկ կանանց մոտ՝ 5-6 (21): Անոգենիտալ գորտնուկների բուժումը դժվար է և հազվադեպ դեպքերում կարող է վնասակար լինել:

ՄՊՎ-6 և 11-տիպերը կարող են առաջացնել հազվադեպ հիվանդություններ, ինչպիսին են վերին շնչուղիների պապիլոմատոզները, որտեղ գորտնուկները զարգանում են կոկորդում կամ այլ շնչառական ուղիներում և առաջացնում են շնչառական ուղիների խանգարում: Վերին շնչուղիների պապիլոմատոզները փոխանցվում են են 2 ձևով ՝ վաղ հասակի երեխաների մոտ ուղղահայց մորից պտղին և դեռահասների և չափահասների մոտ սեռական ճանապարհով (28): Վերին շնչուղիների պապիլոմատոզները կարող են առաջացնել ծանր հիվանդություններ և պահանջվում է բազմաթիվ վիրաբուժական միջամտություններ՝ շնչառական ուղիների ամբողջականությունը պահպանելու համար: Դա կարող է լինել ճակատագրական և առաջացնել չարորակ գոյացություն:

Իմունային պատասխան ՄՊՎ- ի վարակից հետո

ՄՊՎ-ի վարակների զարգացման միջին ժամանակը կազմում է մոտավորապես 8-12 ամիս: Իմունոլոգիական պատասխանը լինում է անհատական և ըստ ՄՊՎ տեսակի: ՄՊՎ-ի վարակները սահմանափակվում են վնասելով լորձաթաղանթի էպիթելային շերտը և չեն առաջացնում ուժեղ իմունային պատասխան (29, 24): Լավագույն

բնութագիրը և ՄՊՎ-ի սպեցիֆիկ հակամարմիններն ուղղված են վիրուսի L1 սպիտակուցին: Վարակվելուց հետո կանանց 70-80% - մոտ առաջանում է սեռական խանգարում: Հակամարմինները սովորաբար դանդաղ են զարգանում և նրանց տիտրը ցածր է: Իսկ տղամարդկանց մոտ ՄՊՎ վարակները հազվադեպ են զարգանում, նույնիսկ վարակվածությունից հետո հակամարմինները չեն պահպանվում (30):

ՄՊՎ-ով վարակվելու դեպքում կանաց մոտ հղիանալու հավանականությունը նվազում է: Պարզվում է, որ ՄՊՎ- ի նույն շճատիպով կրկնակի վարակվելու ռիսկ կա, և չի ապահովում տեղային կամ ընդհանուր իմունային պաշտպանություն այլ շճատիպերով վարակվելուց: Շատ դեպքերում, ում մոտ զարգանում են փոփոխություններ ձեռք են բերում արդյունավետ բջջային իմունիտետ և այդ փոփոխությունները կարող են վերականգնվել (31): Կարող է հանգեցնել քրոնիկ վարակի զարգացմանը և ՄՊՎ-ի բարձր ռիսկի դեպքում՝ նպաստել քաղցկեղի հնարավոր զարգացմանը (24):

Մարդու պապիլոմավիրուսային վարակի ախտորոշումը

Արգանդի պարանոցի պապիլոմավիրուսային վարակը կարող է ախտորոշվել թեստերի օգտագործումով, որոնք հիմնված են արգանդի պարանոցի կամ հեշտոցի քսուքներում ՄՊՎ-ի ԴՆԹ-ի նույնականացման վրա: ՄՊՎ վարակի հետևանքով առաջացած արգանդի պարանոցի էպիթելի փոփոխությունները հայտնաբերվում են արգանդի պարանոցի քսուքում բջիջների միկրոսկոպիկ ուսումնասիրությամբ, որը հայտնի է որպես Պապանիկոլաուի թեստ (ՊԱՊ-թեստ): ՄՊՎ–ի ԴՆԹ-ի թեստավորումը, ցիտոլոգիական հետազոտությունը և հատկապես սահմանափակ հնարավորությունների դեպքում, քացախաթթվի օգտագործումով տեսողական զննումը կիրառվում են ախտահարումների հայտնաբերման և արգանդի պարանոցի քաղցկեղի սկրինինգի նպատակով:

Բուժում

Չնայած նրան, որ մարդու պապիլոմավիրուսային վարակի համար գոյություն չունի սպեցիֆիկ բուժում, արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային սկրինինգը և բուժումը բավականին արդյունավետ են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի զարգացումը կանխելու համար32: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղը կարող է բուժվել ինվազիվ մեթոդներով,

որոնք ներառում են անոմալ հյուսվածքների ոչնչացումը այրման կամ սառեցման (կրիոթերապիա) և վիրահատական հեռացման միջոցով (ցողունային էլեկտրամեխանիկական արտանետման պրոցեդուրա (LEEP) կամ բիոպսիա): Ցածր եկամուտ ունեցող երկրներում, արգանդի պարանոցի քաղցկեղային նախանշանները առավել հաճախ բուժվում են կրիոթերապիայի միջոցով[34]: Ախտահարված հյուսվածքների վիրահատական ճանապարհով հեռացումն (հեռացման ցողունային էլեկտրամեխանիկական արտանետման պրոցեդուրա) արդյունավետ է և անհրաժեշտ, եթե ախտահարված է մեծ մակերես[32, 34]: Ցողունային կոնի բիոպսիան անհրաժեշտ է կիրառել առավել բարդ և կրկնվող դեպքերում, որոնք կապված են էնդոցերվիկալ խողովակի հիվանդությունների հետ:

Պատվաստանյութեր

ՄՊՎ-ի դեմ երեք կանխարգելիչ պատվաստանյութերը, որոնք ուղղված են ՄՊՎ-ի բարձր ռիսկային տեսակների դեմ, ներկայումս առկա են և կիրառվում են աշխարհի տարբեր երկրներում՝ ՄՊՎ-ով պայմանավորված հիվանդությունների կանխարգելման համար: 2006 թ-ին առաջին անգամ արտոնագրվել է քառավալենտ պատվաստանյութը, 2007 թ-ին երկվալենտ պատվաստանյութը և 2014 թ-ին՝ իննավալենտ պատվաստանյութը[35]: Բոլոր այդ պատվաստանյութերը նախատեսվում են կիրառել հնարավորինս շուտ՝ մինչև սեռական ակտիվության սկիզբը, այսինքն մինչև ՄՊՎ- ի վարակի առաջին ներգործությունը: Օգտագործելով ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիան, բոլոր 3 պատվաստանյութերը պատրաստված են մաքրված L1 կապսիդային սպիտակուցից, որն ինքնաբերաբար հավաքվում է՝ առաջացնելով ՄՊՎ-ի շճատիպերի յուրահատուկ դատարկ խցիկներ, որոնք կոչվում են վիրուսանման մասնիկներ (VLPs): Պատվաստանյութերը չեն պարունակում կենդանի կենսաբանական նյութեր և վիրուսային ԴՆԹ, այդ պատճառով էլ վարակիչ չեն: Դրանք չեն պարունակում հակաբիոտիկներ կամ կոնսերվնտներ՝ պահպանիչներ:

2017 թվականի մարտի 31-ի դրությամբ աշխարհի 71 երկրներ (37%) ներդրել են աղջիկների ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումներն իրենց հիմնականխարգելման ազգային ծրագրերում, այդ թվում 11 երկրում (6%) նաև տղաների[36]:

ՄՊՎ-ի դեմ երկվալենտ պատվաստանյութ: Այն կախույթ է՝ նախատեսված միջմկանային ներարկման համար, որը պարունակում է ՄՊՎ-ի 16 և 18 շճատիպերի

L1-կապսիդային սպիտակուց: Այն արտադրվում է մեկ կամ երկու դեղաչափանոց շշիկներով կամ նախապես ներլցված ներարկիչներով: Երկվալենտ պատվաստանյութի յուրաքանչյուր 0.5 մլ չափաբաժինը պարունակում է 20մկգ ՄՊՎ 16-ի L1 սպիտակուց և 20 մկգ ՄՊՎ 18-ի L1 սպիտակուց, ադսորբցված ադյուվանտի հետ, որը պարունակում է 500 մկգ ալյումինիումի հիդրոքսիդ և 50 մկգ 3-O-դեզացիլ-4 –մոնոֆոսֆորական լիպոիդ A (AS04):

Այս պատվաստանյութը ցուցված է 9 տարեկան և բարձր տարիքի կանանց և տղամարդկանց նախաքաղցկեղային անոգենիտալ ախտահարումների կանխարգելման համար, որոնց պատճառը կոնկրետ ՄՊՎ-ն է և որոնցով պայմանավորված է արգանդի պարանոցի, հեշտոցի և հետանցքի քաղցկեղը:

ՄՊՎ-ի դեմ քառավալենտ պատվաստանյութ: Քառավալենտ պատվաստանյութը կախույթ է միջմկանային ներարկման համար, որը պարունակում է ՄՊՎ-ի 6,11,16 և 18 շճատիպերի մաքրված L-1 սպիտակուց: Այն արտադրվում է 1 դեղաչափանոց շշիկներով կամ նախապես ներլցված ներարկիչներով: Պատվաստանյութն արտադրվում է խմորիչ նյութերի կիրառումով և ներառում է ամորֆ ալյումինիումի հիդրօքսիֆոսֆատ սուլֆատ (AAHS), որպես խթանիչ: Այս պատվաստանյութի յուրաքանչյուր 0.5 մլ դեղաչափը պարունակում է 20 մկգ ՄՊՎ 6-ի L1 սպիտակուց, 40 մկգ ՄՊՎ 11-ի L1 սպիտակուց, 40 մկգ ՄՊՎ 16-ի L1 սպիտակուց և 20 մկգ ՄՊՎ 18-ի L1 սպիտակուց, որոնք ադսորբվում են 225 մկգ խթանիչի հետ: Այս պատվաստանյութը ցուցված է 9 տարեկան և բարձր տարեկան կանանց և տղամարդկանց նախաքաղցկեղային անոգենիտալ ախտահարումների կանխարգելման համար, որոնց պատճառը կոնկրետ ՄՊՎ-ն է և որոնցով պայմանավորված է արգանդի պարանոցի, հեշտոցի և անուսի քաղցկեղը:

Իննավալենտ պատվաստանյութ ՄՊՎ-ի դեմ: Այս պատվաստանյութը միջմկանային ներարկման համար կախույթ է: Այն պարունակում է ՄՊՎ-ի 9 շճատիպերի (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 և 58) մաքրված L-1 սպիտակուցներ: Այն արտադրվում է 1 դեղաչափանոց շշիկներով կամ նախապես ներլցված ներարկիչներով: Քառավալենտ

պատվաստանյութի նման իննավալենտ պատվաստանյութն արտադրվում է օգտագործելով խմորիչ և ներառում է ամորֆ ալյումինիումի հիդրօքսիֆոսֆատ սուլֆատ(AAHS), որպես խթանիչ: Այս պատվաստանյութի յուրաքանչյուր 0.5 մլ դեղաչափը պարունակում է 30 մկգ ՄՊՎ 6-ի L1 սպիտակուց, 40 մկգ ՄՊՎ 11-ի L1 սպիտակուց, 60 մկգ ՄՊՎ 16-ի L1 սպիտակուց, 40 մկգ ՄՊՎ 18-ի L1 սպիտակուցը, 20 մկգ ՄՊՎ 31-ի L1 սպիտակուց, 20 մկգ ՄՊՎ 33-ի L1 սպիտակուց, 20 մկգ ՄՊՎ 45-ի L1 սպիտակուց, 20 մկգ ՄՊՎ 52-ի L1 սպիտակուց, 20 մկգ ՄՊՎ 58-ի L1 սպիտակուց և 500 մկգ ամորֆ ալյումինիումի հիդրօքսիֆոսֆատ սուլֆատ (AAHS)- ով ադսորբցված 20 մկգ ՄՊՎ 58-ի L1 պրոտեին:

Այն ցուցված է 9 տարեկան և բարձր տարիքի կանանց և տղամարդկանց նախաքաղցկեղային անոգենիտալ ախտահարումների կանխարգելման համար, որոնց պատճառը կոնկրետ ՄՊՎ-ն է և որոնցով պայմանավորված է արգանդի պարանոցի, հեշտոցի և անուսի քաղցկեղը, անոգենիտալ գորտնուկները:

Արտադրողների կողմից նախատեսված ժամանակացույցը և պահեստավորումը

ՄՊՎ-ի դեմ բոլոր պատվաստումների ժամանակացույցը սահմանվում է արտադրողների կողմից՝ կախված է պատվաստում ստացողի տարիքից: Պատվաստանյութն անհրաժեշտ է ներմուծել միջմկանային, դելտայաձև մկանի շրջանում:

Երկվալենտ պատվաստանյութ

9-13 տարեկանների համար առաջարկվում է կիրառել 2 դեղաչափ (0,5 մլ, 0 և 5-13 ամիս): 15 տարեկան և բարձր տարիքում, առաջարկվում է կատարել 3 դեղաչափ (0.5 մլ՝ 0, 1, 6 ամիս): Երկրորդ դեղաչափը կարող է տրվել առաջին դեղաչափից 1-ից 2.5 ամիս հետո և երրորդ դեղաչափը առաջինից՝ 5-ից 12 ամիս անց: Եթե ցանկացած տարիքում երկրորդ դեղաչափը կիրառվում է առաջին դեղաչափից հետո մինչև հինգ ամսվա ընթացքում, ապա անհրաժեշտ է երրորդ դեղաչափ: Բուստեր դեղաչափի անհրաժեշտություն չկա:

Քառավալենտ պատվաստանյութ

9-13 տարեկան աղջիկների և տղաների համար այս պատվաստանյութը կարող է իրականացվել 2-դեղաչափով (0.5 մլ՝ 0 և 6 ամիս ժամանակացույցով): Եթե երկրորդ դեղաչափը կատարվում է ավելի վաղ՝ առաջին դեղաչափից հետո մինչև 6 ամսվա ընթացքում, ապա պետք է կատարվի երրորդ դեղաչափը: Այլընտրանքային պատվաստումները կարող են իրականացվել եռանվագ՝ 0.5 մլ 0, 2, 6 ամիս օրացույցով: Երկրորդ դեղաչափը պետք է իրականացվի առաջին դեղաչափից առնվազն մեկ ամիս հետո, իսկ երրորդ դեղաչափը՝ երկրորդ դեղաչափից առնվազն երեք ամիս հետո:

14 տարեկան և ավելի բարձր տարիքի աղջիկների և տղաների համար պատվաստումները պետք է իրականացվեն եռանվագ օրացույցով (0.5 մլ ՝0, 2, 6 ամիս):

Իննավալենտ պատվաստանյութ

9-14 տարեկան աղջիկների և տղաների համար խորհուրդ է տրվում 2 դեղաչափով ժամանակացույցը (0.5 մլ՝ 0-ից և 5-13 ամսից): Եթե երկրորդ դեղաչափը կատարվում է ավելի վաղ՝ առաջին դեղաչափից հետո մինչև 5 ամսվա ընթացքում, ապա պետք է կատարվի երրորդ դեղաչափը: Պատվաստանյութը կարելի է կիրառել 3 դեղաչափանոց ժամանակացույցով (0.5 մլ ՝0, 2, 6 ամիս):

Երկրորդ դեղաչափը պետք է կատարվի առաջին դեղաչափից առնվազն մեկ ամիս հետո, իսկ երրորդը՝ երկրորդ դեղաչափից առնվազն 3 ամիս հետո: 15 տարեկանից բարձր տարիքի անձանց համար պատվաստանյութը պետք է կիրառել եռանվագ օրացուցով (0.5 մլ ՝0, 2, 6 ամիս):

Մարդու պապիլոմավիրուսային պատվաստանյութի պահպանում

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերը պետք է պահպանվեն +2°-+8°C ջերմաստիճանում, չի կարելի սառեցնել և պետք է ներմուծել հնարավորինս շուտ սառնարանից հանելուց հետո: Սակայն երկվալենտ պատվաստանյութը, եթե պահպանվում է սառնարանից դուրս, մինչև 3 օր այն կարող է պահվել +8°- +25° C ջերմաստիճանում կամ մինչև 1 օր 25°-ից մինչև 37°C ջերմաստիճանում: Քառավալենտ պատվաստանյութի կայունության

համար ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ պատվաստանյութը կայուն է 3 օրվա ընթացքում, երբ 8 °C- ից մինչև 42 °C ջերմաստիճանում է պահվում: Իննավալենտ պատվաստանյութն եթե պահպանվում է սառնարանից դուրս, մինչև 3 օր այն կարող է պահվել +8°- +25° C ջերմաստիճանում:

Պատվաստանյութի իմունոգենություն, արդյունավետություն

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութից առաջացած պաշտպանական մեխանիզմները հիմնված են կենդանիների փորձնական հետազոտությունների վրա, կապված չեզոքացնող պոլիկլոնային հակամարմինների՝ LI 24 վիրուսի թաղանթի հիմնական սպիտակուցի հանդեպ: Պատվաստանյութերի կլինիկական փորձարկումների ժամանակ հակամարմինների տիտրը հասնում է առավելագույն մակարդակի 3-րդ դեղաչափից 4 շաբաթ անց և նվազում է առաջին մեկ տարվա ընթացքում, այնուհետև կարգավորվում է 18 ամիս հետո: Պատվաստանյութի նկատմամբ սերոլոգիական պատասխանը ավելի ուժեղ է (1-4 անգամ), քան բնական վարակի դեպքում: Դրա պատճառներն անհայտ են, բայց կարող են կապված լինել ավշային հանգույցների բջիջների լավ ակտիվացմամբ, նաև պատվաստանյութում պարունակվող խթանիչների հետ: Երկարակյաց պլազմոցիտները, որոնք գտնվում են ոսկրածուծում, մշտական արտադրում են IgG հակամարմիններ և կրում են ՄՊՎ-ի յուրահատուկ հակամարմինների երկարատև գոյությունը: Ենթադրվում է, որ պատվաստանյութի շրջանառվող հակամարմինները հասնում են վարակված մասը, ի շնորհիվ IgG-ի ակտիվ ներթափանցմանը կանաց սեռական օրգաններ: Պատվաստումներն իրենց հերթին ակտիվացնում են հիշողության B բջիջներին, չնայած ապացուցված չի նրանց երկարատև պաշտպանությունը[40]: Պաշտպանական արդյունավետությունը կախված է հակամարմինների քանակից, ինչպես նաև պատվաստանյութի ներգործության ենթարկված հակամարմինների որակից[41]: Հիշողության B բջիջները, որոնք առաջացել են պատվաստանյութի առաջին դեղաչափից, պահանջում են առնվազն 4-6 ամիս, հասունանալու և բարձր դիֆենցվածության B բջիջներ ձևավորվելու համար: Դա նշանակում է, որ պատվաստման ցանկացած օրացույցում պետք է պահպանվի առնվազն 4 ամիս ընդմիջում հիմնական դեղաչափի՝ առաջին և վերջին դեղաչափերի միջև, որպեսզի արդյունավետ ակտիվացնի հիշողության B բջիջներին, որոնք բարձր

դիֆերենցիացիայի ենթարկվելով պետք է առաջացնեն հակամարմիններ: Տվյալներն այն մասին, որ մեկ դեղաչափը հանդիսանում է պաշտպանության բավարար մակարդակ, հակասական է: Վերջին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ երկվալենտ պատվաստանյութի մեկ դեղաչափի պաշտպանական պատասխանն ապահովում է 100% հակամարմինների առաջացում՝ պաշտպանություն ՄՊՎ-ի 16 և 18 շճատիպերի դեմ մինչև 4 տարի[42]: Եվ հակառակը,այլ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ քառավալենտ պատվաստանյութի մեկ դեղաչափ ստացած կանաց մոտ 5 տարի հետո ունեցել են բջիջների ավելի բարձր կուտակում, ադենոկարցինոմա, արգանդի պարանոցի քաղցկեղ և բարձր դեֆերենցվածության ցիտոլոգիա (4,3%), քան 2 դեղաչափ ստացած կանաց մոտ (3,0%): Պատվաստված ֆիզիկական անձանց չհաշվառված դեպքերը դեռ հստակ որոշված չեն կլինիկական հետազոտություններում՝ որը խանգարում է հակամարմինների մինիմալ մակարդակի որոշմանը, որն անհրաժեշտ կլիներ պաշտպանվելու կրկնվող վարակից կամ նախաքաղցկեղային 2-րդ և 3-րդ աստիճանի ախտահարումից:

Այսպիսով որևէ կոնկրետ իմունային փոխհարաբերություն դեռևս առկա չէ: Սպեցիֆկ թեստերը, որոնք մշակվել են իմունային պատասխանը գնահատելու համար ներառում են՝

Վիրուսանման մասնիկների իմունաֆերմենտային հետազոտություն, նշագրված մոնոկլոնալ նեյտրալիզացնող հակամարմիններով մրցակցային իմունոլոգիական հետազոտություն և in vitro նեյտրալիզացիա:

Երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի փորձարկումների համար օգտագործվել են տարբեր սերոլոգիական հետազոտություններ և արդյունքները չեն կարող ուղղակիորեն համեմատվել:

Լրացուցիչ տեղեկություններ կարող եք գտնել «Խորհրդատվություն՝ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի վերաբերյալ, որոնք ստացվել են վիրուսանման մասնիկների հիման վրա, նրանց որակի, անվտանգության, ռեկոմբինանտ պատվաստանյութերի արդյունավետության և ԱՀԿ-ի մշակած «ՄՊՎ վարակի դեմ ուսումնական լաբորատոր ձեռնարկում »:

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերը լիցենզավորվել են գիտական կլինիկական փորձերի արդյունավետության հիման վրա, որոնք կատարվել են երիտասարդ հասուն կանաց և հասուն տղամարդկանց շրջանում:

Բոլոր երեք պատվաստանյութերի համար, որոնց արդյունավետության ուսումնասիրությունը հնարավոր չէ իրականացնել էթիկական նկատառումներից ելնելով և վարակվելու պահից մինչև կլինիկական ախտանշաններն ի հայտ գալու երկար ժամանակաշրջանը (15-20տարի), նախադեռահասային և դեռահասային տարիքի տղաների և աղջիկների մոտ տարիքային սահմանների ընդլայնումը հնարավոր է դարձել այն հետազոտությունների հիման վրա, որոնք ապացուցեցին, որ դեռահաս աղջիկների մոտ իմուն պատասխանն ավելի ցածր չի, քան կանանց մոտ:

Երեք դեղաչափանոց պատվաստումների օրացույց

ՄՊՎ-ի դեմ բոլոր երեք պատվաստանյութերը նախապես լիցենզավորվել և մտել են շուկա երեք դեղաչափով կիրառման համար:

Սակայն 2 դեղաչափով պատվաստումային օրացույցը ժամանակի ընթացքում հաստատվել է բոլոր 3 պատվաստանյութերի համար՝ իմունոգենության վերաբերյալ տվյալների հիման վրա: 2 դեղաչափով օրացույցի հաստատումը հիմնված էր երիտասարդ կանանց շրջանում իմունային պատասխանի պատշաճ դրսևորման վրա, որոնց մոտ արդյունավետությունն ապացուցված է:

Երկվալենտ, քառավալենտ, իննավալենտ պատվաստանյութերի երեք դեղաչափի կիրառումը ցույց տվեց բարձր իմունոգենություն 9-15 տարեկան աղջիկների համար: Հակամարմինների տիտրերը առնվազն 10 տարի բարձր են երկվալենտ պատվաստանյութի կիրառման ժամանակ՝ 100% սերոպոզիտվ՝ հակամարմինների բարձր տիտր, առնվազն 9.9 տարի քառավալենտի համար և իննավալենտի համար՝ 5 տարի:

Քառավալենտ պատվաստանյութը գնահատվել է երեք հետազոտությամբ 2 /3 փուլում: Երկարաժամկետ հետազոտության ընթացքում պարզ է դարձել, որ շճադրականների մոտ IgG ցուցանիշների մակարդակը Luminex իմունաբանական հետազոտության

արդյունքում համապատասխանաբար եղել են 97,6%, 96,3%, 100% և 91,4% ՄՊՎ-ի 6, 11, 16 և 18, 50 շճատիպերի համար: Բարձր արդյունավետություն է արձանագրվել նախահավաստագրման փուլում իրականացված ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի հետազոտությունների արդյունքում, մասնավորապես արգանդի պարանոցի, արտաքին սեռական օրգանների և հեշտոցի քաղցկեղի դեմ (98.2% 95% CI: 93.3-99.8) CIN2 +- ի համար և (100% 95% CI: 82.6-100), հեշտոցի ներէպիթելային նեոպլազիայի 2+ տիպի և արտաքին սեռական օրգանների ներէպիթելային նեոպլազիայի 2+ տիպի համար պատվաստված անձանց մոտ, որոնք դեռ վարակված չեն ՄՊՎ-ով: 52. Պատվաստանյութի կլինիկական արդյունավետությունը դրսևորվել է ՄՊՎ վարակի, ինչպես նաև արգանդի պարանոցի, հեշտոցի և արտաքին սեռական օրգանների ախտահարման կանխարգելման առումով: 53

Երկվալենտ պատվաստանյութի արդյունավետությունը գնահատվել է 2 հետազոտությամբ 2-րդ փուլում: 54, 55 Երկու հետազոտություններում էլ նշվել է բարձր արդյունավետությունը ՄՊՎ վարակի և արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման առումով՝ պայմանավորված ՄՊՎ-16 և ՄՊՎ-18-ով, կանանց մոտ, ովքեր վարակված չեն ՄՊՎ-ով: Մեկ հետազոտության արդյունքում, արդյունավետությունը կազմել է 64.9%՝ անկախ ՄՊՎ-ի տեսակից, (95% CI: 52.7-74.2) CIN2 + և 93.2% (95% CI: 78.9-98.7) դեմ CIN3 +կանանց մոտ, ովքեր վարակված չեն ՄՊՎ-ով: Մյուս հետազոտության մեջ, CIN2 -ին առնչվող արդյունավետությունը, անկախ տեսակից կազմել է 80.8% (95% CI: 52.6-93.5), ՄՊՎ-ով չվարակված կանանց մոտ:

Երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի իմունոգենությունը համեմատվել է զուգահեռ նմանատիպ հետազոտություններով: Չեզոքացնող հակամարմինները ՄՊՎ-16- ի և ՄՊՎ-18- ի դեմ, ավելի բարձր էին համապատասխանաբար 3.7 և 7.3 անգամ, 18-26 տարեկան կանանց մոտ՝ պատվաստումից 7 ամիս անց: Հետազոտությունից 60 ամիս հետո, հակամարմինների տիտրերը (GMTs) բարձր էր երկվալենտ պատվաստանյութ ստացած բոլոր տարիքային խմբերում (18-45 տարեկան)՝ 2.3-7.8 անգամ ՄՊՎ-16-ի առումով և 7.8-12.1 անգամ՝ ՄՊՎ-18 առումով:.58 Սակայն, այդ

հետազոտությունների կլինիկական նշանակությունը անհայտ է, քանի որ չի որոշվել պաշտպանվածության կորելացիան:

Երկու ռանդոմիզացված հետազոտություններում համեմատվել են հսկողական խմբի և 3 դեղաչափ երկվալենտ և 3 դեղաչափ քառավալենտ պատվաստանյութեր ստացած 16-26 տարեկան կանանց և 9-15 տարեկան աղջիկների հետ:60 9-15 տարեկան աղջիկների մոտ 7 ամսվա ընթացքում չի հայտնաբերվել զգալի տարբերություն երկու պատվաստանյութերում ներառված ՄՊՎ տեսակների հակամարմինների մակարդակներում (տեսակներ 6, 11, 16 և 18): Իննավալենտ պատվաստանյութը առաջացրել է ավելի բարձր հակամարմինների մակարդակ այն տիպերի համար, որոնք ընդգրկված չեն քառվալենտ պատվաստանյութում (տեսակներն են 31, 33, 45, 52 և 58): 7 ամսվա ընթացքում երկու պատվաստանյութերի խմբերում սերոկոնվերսիայի աստիճանը 100% է ՄՊՎ 6, 11, 16 և 18 տիպերի նկատմամբ: 16-26 տարեկան կանանց մոտ, ՄՊՎ-6- ի և ՄՊՎ-16- ի համար տիտրերի ոչ մի զգալի տարբերություն և չի նկատվել 7 ամսվա և 24 ամսվա ընթացքում՝ երկվալենտ և քառավալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութերի միջև: Քառավալենտ պատվաստանյութը առաջացրել է հակամարմինների ավելի բարձր մակարդակ ՄՊՎ-11-ի համար, սակայն ցուցանիշները երկվալենտ պատվաստանյութի դեպքում նույնպես ցածր չէին, այն դեպքում, երբ իննավալենտ ստացած պատվաստանյութի դեպքում ՄՊՎ-18-ի համար ավելի բարձր էր: Իննավալենտ պատվաստանյութը նպաստում էր ավելի բարձր GMTs- ի ՄՊՎ-ի 31, 33, 45, 52 և 58 տեսակների համար, քան քառավալենտը 7 և 24-ամսվա ընթացքում: Պատվաստանյութերի միջև շճակոնվերսիայի ցուցանիշները չէին տարբերվում ՄՊՎ-ի 6, 11, 16 և 18 համար՝ պատվաստումից 7 և 24 ամիս հետո, բացառությամբ ՄՊՎ-18-ի՝ 24 ամիս հետո, որն ավելի բարձր է իննավալենտ պատվաստանյութի դեպքում: Իննավալենտ պատվաստանյութը նպաստում է ավելի բարձր սերոկոնվերսիայի ՄՊՎ-ի 31, 33, 45, 52 և 58 տիպերի նկատմամ՝բ 7 և 24 ամիս: ՄՊՎ-ի 6, 11, 16 և 18-ի տեսակների հետ կապված իմունոգենության առումով, իննավալենտ և քառավալենտ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերի միջև զգալի տարբերություն չկար: Այնուամենայնիվ, ՄՊՎ- ի 31, 33, 45, 52, և 58-ի տեսակների հետ կապված, կլինիկական արդյունքները, իննավալենտ պատվաստանյութի դեպքում 6 և 12 ամիսների ընթացքում, տվել է բարձր

արդյունավետություն CIN1, CIN2 և CIN2+ առումով, քան քառավալենտ պատվաստանյութը:[59,61]

Երկնվագ օրացույց

Պարբերաբար իրականացվող հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ 9-14 տարեկան աղջիկների համար ՄՊՎ-իդեմ երկնվագ պատվաստումների իմունոգենությունը ավելի ցածր չէ, քան 15-24 տարեկան 3 դեղաչափ ստացած կանանց մոտ:

4 ռանդոմիզացված հետազոտություններում (քառավալենտ, երկվալենտ և իննավալենտ պատվաստանյութերի) [65, 66, 67, 68] և 2 ոչ ռանդոմիզացված հետազոտությունների [69, 70] (քառավալենտ և երկվալենտ) պատվաստանյութերի, իմունոգենության արդյունքներն համեմատվել են 9-14 տարեկան աղջիկների 2 դեղաչափ օրացույցի (0, 6 ամիս, կամ՝0, 12 ամիս) և 15-26 տարեկան երիտասարդ կանանց 3 դեղաչափի օրացույցի (0, 1 կամ 2, 6 ամիս) արդյունքների հետ: Ռանդոմիզացված հետազոտությունների ընթացքում աղջիկների մոտ 2 դեղաչափը ապահովվում է ոչ պակաս իմունագենություն, կամ ավելի բարձր, քան 3 դեղաչափ ստացած երիտասարդ կանանց մոտ: բոլոր ՄՊՎ-ի համար նախատեսված բոլոր 9 տեսակի համար, բացառությամբ ՄՊՎ-45- ի (հաշվի չառնելով ոչ լիարժեքությունը): Պատվաստումից 7 ամիս հետո սերոկոնվերսիայի առումով ոչ մի տարբերություն չի գրանցվել խմբերի միջև ՄՊՎ բոլոր 9 տեսակների համար: Երկու ոչ ռանդոմիզացված հետազոտությունների ընթացքում, 2 դեղաչափով պատվաստվածների մոտ հակամարմինների ցուցանիշները չէին զիջում ՄՊՎ-11 և ՄՊՎ-18 դեպքում, սակայն ՄՊՎ-6 և ՄՊՎ-16 դեպքում տարբերություն չի գրանցվել:

Վերջերս անցկացված հետազոտությունը համեմատել է իննավալենտ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի դեպքում իմունոգենությունը, օգտագործելով աղջիկների և տղաների 2-դոզային ռեժիմները երիտասարդ կանանց 3-դոզային ռեժիմի հետ: 71 Վերջին դեղաչափից 4 շաբաթ անց ՄՊՎ-ի դեմ հակամարմինները 9-14 տարեկան աղջիկների և տղաներին 6 կամ 12 ամսվա բաժանված 2 դեղաչափերի դեպքում ոչ պակաս էին ՄՊՎ պատասխանների դեմ հակամարմինների ցուցանիշներից

երիտասարդ աղջիկներին և երիտասարդ կանանց, որոնք ստացել էին 6 և 12 ամիսներին:

Այս հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ՄՊՎ-ի դեմ 3 հավաստագրված պատվաստանյութերը ունեն միանման արդյունավետություն արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման համար:

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները արդյունավետ են նաև անոգենիտալ գորտնուկների տարածվածության նվազեցման մեջ: Տղամարդկանց և կանանց շրջանում անոգենիտալ գորտնուկների և 16-26 տարեկան տղամարդկանց անոգենիտալ նախաքաղցկեղային հիվանդությունների դեմ բարձր մակարդակի պաշտպանություն է ապահովում քառավալենտ պատվաստանյութը, որը ներառում է ՄՊՎ-6 և ՄՊՎ-11 տեսակները: Այս պատվաստանյութի ներդրմամբ հաջորդեց անոգենիտալ գորտնուկների տարածվածության արագ անկում: 59. Ճճակոնվերսիայի բարձր մակարդակ է արձանագրվել նաև ՄՊՎ-6 և ՄՊՎ-11 նկատմամբ 9-45 տարեկան կանանց և 9-26 տարեկան տղամարդկանց մոտ:80 Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՄՊՎ-ով չվարակված անձանց շրջանում քառավալենտ պատվաստանյութը տալիս է գրեթե 100% պաշտպանություն անոգենիտալ գորտնուկներից՝ պայմանավորված ՄՊՎ-6 և ՄՊՎ-11, բոլոր տիպի անոգենիտալ գորտնուկների առումով՝ 83% արդյունավետությամբ:81

Որոշ երկրներում սեռական կոնդիլոմաների դեպքերի իջեցում արձանագրվեց, երբ ազգային օրացույց ներդրվեցին պատվաստումներ քառավալենտ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութով, ընդ որում դիտվում էր հիվանդացության իջեցում նաև չպատվաստված երիտասարդ տղամարդկանց շրջանում, երբ պատվաստումները իրականացվում էին միայն կանանց շրջանում: Կա հետազոտական աշխատանք, որը ցույց է տալիս, որ իննավալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերից նույն պաշտպանությունն է զարգանում ՄՊՎ վարակի 6 և 11 շճատիպերի դեմ:

Կան նաև որոշ իհարկե հակասող ապացույցներ, որ երկվալենտ պատվաստանյութը առաջացնում է խաչաձև անընկալություն նաև մյուս շճատիպերից, սակայն ավելի ցածր արդյունավետությամբ քառավալենտ պատվաստանյութի համեմատությամբ:

Տվյալները ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի նախաքաղցկեղային վիճակներից պաշտպանության արդյունավետության վերաբերյալ հակասական են այն դեպքերում, երբ կինը նախկինում վարակված է եղել նույն շճատիպերով:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տղամարդկանց շրջանում իրականացված ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները քառավալենտ պատվաստանյութով առաջացնում են հակամարմիններ բերանի խոռոչում և դրանք համապատասխանում են շրջանառող հակամարմինների մակարդակին: Երկվալենտ պատվաստանյութի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, պատվաստանյութի արդյունավետությունը 93.3% է բերանի խոռոչի ՄՊՎ16 և ՄՊՎ 18 վարակների նկատմամբ շուրջ չորս տարվա ընթացքում:

Թուլացած իմունային համակարգով կամ ՄԻԱՎ վարակված անձանց պատվաստումը

Այս խմբի անձանց շրջանում պատվաստումների իմունոգենության վերաբերյալ տվյալները շատ սահմանափակ են, առկա են տվյալներ եռանվագ սխեմայով պատվաստումների վերաբերյալ կանանց, տղամարդկանց և երեխաների շրջանում, որոնք ցույց են տալիս պատվաստանյութի անվտանգությունը:

ՄԻԱՎ վարակակիր պատվաստված երեխաների մոտ, որոնք պատվաստվել են եռանվագ սխեմայով, դիտվում է ՄՊՎ վարակի սերոկոնվերսիա ինչպես պատվաստանյութի շտամների, այնպես էլ պատվաստանյութի մեջ չպարունակվող շտամների նկատմամբ: ՄԻԱՎ վարակված կանանց մոտ երկվալենտ պատվատանյութի եռանվագ սխեմայի դեպքում հակամարմիններ ավելի քիչ են առաջանում, քան ՄԻԱՎ չվարակված կանանց մոտ, սակայն սերոկոնվերսիայի մակարդակը երկու խմբերում էլ նույնն է: ՄՊՎ 16 վարակի նկատմամբ երկվալենտ պատվաստանյութը ունի նույն իմունոգենությունը, ինչ քառավալենտ պատվաստանյութը, սակայն ավելի բարձր է սերոկոնվերսիայի մակարդակը ՄՊՎ 18 նկատմամբ ՄԻԱՎ վարակված կանանց մոտ:

Տվյալներ երկվալենտ, քառավալենտ և իննավալենտ պատվաստանյութի երկու դեղաչափ սխեմայով օգտագործման վերաբերյալ չկան:

Խաչաձև անընկալություն

Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման առումով արտոնագրված երեք ՄՊՊ պատվաստանյութերն էլ ապահովում են բարձր պաշտպանություն ՄՊՎ 16 և 18 նկատմամբ, սրանք այն շճատիպերն են, որոնցով պայմանավորված են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի 71% դեպքերը:

ՄՊՊ պատվաստանյութերը ապահովում են խաչաձև անընկալություն այն շճատիպերի նկատմամբ, որոնք չկան պատվաստանյութի բաղադրության մեջ: Կլինիկական հետազոտությունների, ինչպես նաև պատվաստանյութի ներդրման գնահատման արդյունքների հիման վրա հաստատվել է, որ երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերը առաջացնում են կայուն պաշտպանություն ՄՊՎ 16 և 18 տիպեի նկատմամբ, ինչպես նաև որոշակի խաչաձև անընկալություն հատկապես 31, 33, 45 տիպերի նկատմամբ, որոնցով պայմանավորված են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի 13% դեպքերը: ՄՊՎ վարակի 31, 33, 45, 52 и 58 շճատիպերը, որոնց հանդեպ իննավալենտ պատվաստանյութը առաջացնում է անմիջական պաշտպանություն, կապված են 18% դեպքերի հետ, այսինքն համեմատելի են 5% դեպքերի հետ, երբ երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերից առաջանում է խաչաձև անընկալություն ՄՊՎ վարակի 31, 33, 45 շճատիպերի նկատմամբ:

Իննավալենտ պատվաստանյութի կիրառումից հետո պատվաստանյութի մեջ չպարունակվող շճատիպերի նկատմամբ առաջացած խաչաձև անընկալության վերաբերյալ տվյալները բացակայում են:

Մինչև պատվաստանյութի ներդրումը և ներդրումից հետո իրականացվել է ուսումնասիրություն ՄՊՎ վարակի այլ տիպերով վարակվածության վերաբերյալ: Հայտնաբերվել են խաչաձև անընկալության վերաբերյալ տվյալներ ՄՊՎ 31-ի և որոշ տվյալներ ՄՊՎ 33 և 45 վերաբերյալ:

Պաշտպանության տևողությունը

երեք դեղաչափ սխեմայով քառավալենտ պատվաստանյութի օգտագործման դեպքում տասը տարվա ընթացքում պատվաստված դեռահասների շրջանում չի արձանագրվել

արգանդի պարանոցի/ սեռական օրգանների քաղցկեղի ոչ մի դեպք, պայմանավորված ՄՊՎ 6, 11, 16 և 18 տիպերով:

Երեք դեղաչափ սխեմայով երկվալենտ պատվաստանյութի օգտագործման իմունոգենության և արդյունավետության արդյունքները ուսումնասիրվել են համապատասխանաբար 8,4 և 9,4 տարիների ընթացքում:

Երեք դեղաչափ սխեմայով իննավալենտ պատվաստանյութի օգտագործման արդյունքները իրականացվել են 5,6 տարվա ընթացքում:

Երկու դեղաչափ սխեմայով դեռահաս աղջիկների շրջանում երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութի օգտագործումից հետո հակամարմինների մակարդակը նույնն էր, ինչ կանանց մոտ երեք դեղաչափ սխեմայով իրականացված պատվաստումներից հետո հինգ տարվա ընթացքում: Առայժմ հայտնի չի, թե արդյոք անհրաժեշտ կլինի կատարել կրկնապատվաստում առաջնային պատվաստումից տարիներ անց: ՈՒսումնասիրությունններն այս ժամանակահատվածում ցույց են տվել, որ չի արձանագրվել պաշտպանության իջեցում:

Պատվաստանյութի անվտանգություն

Պատվաստանյութերի անվտանգության ԱՀԿ Գլոբալ խորհրդատվական հանձնաժողովը կանոնավոր ուսումնասիրում է ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի անվտանգության վերաբերյալ տվյալները: Հանձնաժողովը ուսումնասիրել է ԱՄՆ-ի, Ավստրալիայի, Ճապոնիայի և այլ երկրների համաճարակաբանական հսկողության արդյունքները, ինչպես նաև արտադրողների տվյալները, քանի որ առաջացել էր որոշակի անհանգստություն: Բոլոր աղբյուրների տվյալները դրական են երեք պատվաստանյութերի անվտանգության առումով: Հանձնաժողովը նշում է, որ եթե ընդունվում է ինչ որ որոշում արդյունավետ և անվտանգ պատվաստանյութերի օգտագործման սահմանափակման վերաբերյալ անվստահելի տվյալների հիման վրա, դա կարող է զգալի վնաս հասցնել: 2016թ. Պատվաստանյութերի անվտանգության ԱՀԿ Գլոբալ խորհրդատվական հանձնաժողովը եկավ այն եզրակացության, որ առկա տվյալները վկայում են, որ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերն անվտանգ են:

Տեղային ռեակցիաներ

Առավել հաճախ դիտվում է ցավ ներարկման ժամանակ, քան ներարկումից ժամեր և օրեր հետո: Մինչև քառավալենտ պատվաստանյութի արտոնագրումը իրականացված ուսումնասիրությունների ժամանակ արձանագրված տեղային ռեակցիաներն են՝ ցավ ներարկման տեղում (84%), կարմրություն(<25%) և այտուց(25%), ընդ որում ցավը ավելի հաճախ է հանդիպում, քան պլացեբո խմբում: 18-45տարեկան 1000 կանանց մոտ տեղային ռեակցիաներ ավելի հաճախ դիտվել են երկվալենտ պատվաստանյութից, քան քառավալենտ: Ռեակցիաներ ներարկման տեղում՝ ցավ (92.9% - երկվալենտ, 71.6% - քառավալենտ), կարմրություն (44.3% - երկվալենտ,, 25.6%- քառավալենտ), այտուց(36.5% -երկվալետ, 21.8% -քառավալենտ): Ուժեղ ցավ արձանագրվել է պատվաստվածների 6%-ի մոտ:

Իննավալենտ պատվաստանյութի կիրառման դեպքում հիմնական կողմնակի երևույթները եղել են ցավ ներարկման տեղում, չափավոր այտուց և կարմրություն: Քառավալենտ և իննավալենտ պատվաստումների կողմնակի երևույթների համեմատությունը ցույց է տալիս, որ իննավալենտի դեպքում մի փոքր ավել են (90.7% 84.9%-ի դեմ): 9-15 տարեկան աղջիկների շրջանում ներարկման տեղում ցավը, այտուցը և կարմրությունը համապատասխանաբար կազմել են 89.3, 47.8 и 34.1%: 9-15 տարեկան տղաների մոտ այս թվերն ավելի ցածր են՝ 71.5, 26.9 և 24.9%:

Ընդհանուր ռեակցիաներ. Քառավալենտ պատվաստանյութի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ որպես ընդհանուր կողմնակի երևույթ արձանագրվել է միայն ջերմության բարձրացում, որը դիտվել է պատվաստվածների <10%-ի մոտ, և ավելի հաճախ, քան պլացեբո խմբում (համապատասխանաբար 10.1 и 8.4%): Դիտվել են պատվաստման հետ կապված թեթև ընդհանուր կողմնակի երևույթներ, ինչպիսիք են թեթև գլխացավ, գլխապտույտ, մկանացավ, հոդացավ, սրտխառնոց, փսխում, ցավ որովայնում:

Երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի ուղղակի համեմատությունը ցույց տվեց, որ համակարգային անբարեհաջող դեպքերը հաղորդվել են նույն հաճախականությամբ, բացառությամբ հոգնածության, որը համապատասխանաբար

հայտնաբերվել է 49,8% դեպքերում 39,8%-ի դիմաց, և մկանացավերի, որն արձանագրվել է 27,6%-ի մոտ՝ 19,6%-ի դիմաց:
Այնպիսի համակարգային անբարեհաջող դեպքերի հաճախականությունը, ինչպիսիք են գլխացավըբարձր ջերմությունը, սրտխառնոցը և հոգնածությունը, համարյա նույնն է իննավալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի համար (55,8% իննավալենտի դեպքում և 54,9% քառավալենտի դեպքում):[59]

Պատվաստանյութի կիրառումից հետո կատարված դիտարկումները ցույց են տվել, որ հաղորդվող համակարգային անբարեհաջող դեպքերը սովորաբար թեթև են և ինքնուրույն անցնում են: Ինչպես շատ պատվաստանյութերի դեպքում, կարող է լինել հետպատվաստումային ուշագնացություն, սակայն կարելի է սահմանափակել դրանց հաճախականությունը և խուսափել դրա հետ կապված բարդություններից: ՄՊՎ պատվաստանյութից կարող են լինել անհանգստության ռեակցիաների կլաստերներ, որը կարող է ազդել իմունականխարգելման գործընթացի վրա:

Նախնական թեստերում քառավալենտ կամ երկվալենտ պատվաստանյութից լուրջ անբարեհաջող դեպքեր չեն եղել:115 Իննավալենտ պատվաստանյութից լուրջ անբարեհաջող դեպքերը եղել են <0,1%:[116] Իննավալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի համեմատությունը ցույց է տվել, որ այդ պատվաստանյութերի հետ կապված լուրջ անբարեհաջող դեպքերի հաճախականությունը կազմել է համապատասխանաբար 0,4% և 0,2%:[59] Արտոնագրումից հետո կատարված կլինիկական հետազոտությունները 18-ից 45 տարեկան կանանց մոտ քառավալենտ և երկվալենտ պատվաստանյութերի անվտանգության ուսումնասիրության նպատակով պատվաստված խմբերի միջև էական կլինիկական տարբերություններ չեն հայտնաբերել նոր քրոնիկ հիվանդությունների՝ առաջացման տեսակետից, ներառյալ նոր աուտոիմուն հիվանդությունները:

Չնայած տարբեր քրոնիկ վիճակները, ներառյալ աուտոիմուն հիվանդությունները, կապվել են պատվաստման հետ այդ դեպքերի մասին հաղորդման հետևանքով, սակայն, արտոնագրումից հետո բնակչության առողջության պատշաճ ձևով կատարված մշտադիտարկումները ոչ մի կապ չեն հայտնաբերել ՄՊՎ-ի դեմ

պատվաստանյութերի և այդ վիճակների միջև: Տվյալները վճռականորեն ցույց են տալիս, որ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութը չի բարձրացնում Գիյեն-Բարրի սինդրոմի հավանականությունը:[117] Երկվալենտ պատվաստանյութի պլանային կիրառումից ավելի քան 4 տարի հետո կատարված անվտանգության մշտադիտարկման տվյալների ուսումնասիրությունը պատվաստումով պայմանավորված դեպքերի առաջացման ոչ մի վտանգ չի հայտնաբերել, Բելլի կաթվածի և Գիյեն-Բարրեի համախտանիշի հաստատված դեպքերը ամբողջազգաբնակչության շրջանում եղել են ակնկալվող մակարդակում:[118]

Անհանգստություն էր առաջացել կապված ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումից հետո ռեգիոնալ ցավային համախտանիշի համալիրի (ՑՌՀՀ կամ SDRC) և դիրքային օրթոստատիկ հաճախասրտության համախտանիշի դեպքերի (STOP) հետ: Չնայած այս 2 վիճակների ախտորոշման դժվարություններին, մինչև արտոնագրումը և արտոնագրումից հետոկատարված ուսումնասիրությունները այդ համախտանիշերի և ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստման միջև ուղղակի կապի առկայության վերաբերյալ ոչ մի ապացույց չեն գտել:[112]

Մինչև 9 տարեկան երեխաների մոտ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի անվտանգությունը դեռևս չի պարզվել:

Հղիություն: հղիների մոտ պատվաստանյութի ազդեցության վերաբերյալ հետազոտությունների բացակայության պատճառով խորհուրդ չի տրվում ՄՊՎ-ի դեմ կանխարգելիչ պատվաստում կատարել հղիության շրջանում: Այնուամենայնիվ, առկա են որոշ տեղեկություններ, դրանք այն կանանց տվյալներն են, որոնք պատահաբար պատվաստվել են հղիության ընթացքում և հայտնի է նրանց հղիության ելքը, ինչպես նաեւ հղիության ռեգիստրներից ստացված տվյալները: ՄՊՎ-ի դեմ 3 պատվաստանյութերից որևէ մեկը ստացած հղիների մոտ հղիության ելքի կամ պտղի զարգացման անվտանգության վերաբերյալ որևէ խնդիր չի հայտնաբերվել: [119, 120, 59, 121]

Հղիների 122 ռեգիստրի տվյալների գնահատումը քառավալենտ պատվաստանյութի հետարտոնագրային ուսումնասիրությունների շրջանում տարբերություններ չի

հայտնաբերել մի քանի անբարեհաջող ելքերի (հիմնական բնածին արատների, պտղի մահվան և ինքնաբեր վիժումների) հաճախականությունների միջև՝ պատվաստումից հետո և ընդհանուր ազգաբնակչության շրջանում: Կենդանածին նորածինների, ծննդաբերության շրջանում բարդությունների, ինքնաբեր վիժումների, պտղի ուշ մահվան դեպքերի հարաբերակցությունը նույնն է իննավալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի կիրառման դեպքում: Բնածին արատներ չեն գրանցվել ժամկետի հաշվարկով հղիության դեպքում՝ երբ հղիությունը պլանավորվել է պատվաստումից 30 օր առաջ կամ հետո:[59] Ոչ վաղ ժամկետում կատարված կոհորտային հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հղիության ընթացքում ներմուծված քառավալենտ ՄՊՊ պատվաստանյութը չի ասոցացվում հղիության անբարեհաջող ելքի զարգացման բարձր ռիսկի հետ:[121]

Այլ պատվաստանյութերի հետ միաժամանակ ներմուծումը

Համաձայն պատվաստանյութ արտադրողների տեղեկատվության, պատվաստանյութերը կարող են միաժամանակ ներմուծվել այլ պլանային պատվաստանյութերի հետ՝ դիֆթերիայի և փայտացման անատոքսին, կապույտ հազի ոչ բջջային բաղադրիչ, ԻՊՊ պարունակող կամ առանց ԻՊՊ-ի պարունակության: [37,38,39] ԱԿԴՓ-ԻՊՊ պատվաստանյութի ներմուծմանը հաջորդող երկվալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութի ներմուծումը (1 ամիս հետո) առաջացնում է հակամարմինների ավելի ցածր մակարդակներ ՄՊՎ-16-ի և ՄՊՎ-18-ի նկատմամբ, քան միայն ՄՊՎ պատվաստանյութի ներմուծման դեպքում: Այս դիտարկման կլինիկական նշանակությունը հայտնի չէ: Երկվալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութը կարող է միաժամանակ ներմուծվել հեպատիտ Ա-ի (ինակտիվացված) և հեպատիտ Բ-ի դեմ համակցված պատվաստանյութի հետ: Երկվալենտ և քառավալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութերը կարող են միաժամանակ ներմուծվել հեպատիտ Բ-ի դեմ պատվաստանյութերի հետ: Այլ պատվաստանյութերի հետ ՄՊՎ պատվաստանյութերի միաժամանակ ներմուծումների ժամանակ հակամարմինների մակարդակը զգալիորեն ցածր է եղել, բայց այս դիտարկման կլինիկական նշանակությունն անհայտ է: Իննավալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութի և հեպատիտ Բ-ի

դեմ պատվաստանյութերի միաժամանակյա ներմուծման վերաբերյալ տեղեկատվություն չկա: Եթե ՄՊՎ պատվաստանյութը ներարկման ճանապարհով ներմուծվող այլ պատվաստանյութի հետ միաժամանակ է ներմուծվում, ապա դրանք միշտ պետք է ներարկվեն մարմնի տարբեր մասերում[37,38,39]:

Համակարգված ուսումնասիրությունը123 բերեց այն եզրակացության, որ իմունային պատասխանը չի նվազում, երբ ՄՊՎ պատվաստանյութը ներմուծվել է այլ պատվաստանյութերի, այդ թվում մենինգակոկային կոնյուգացված պատվաստանյութի հետ միաժամանակ, և չի դիտվել հետպատվաստումային անբարեհաջող դեպքերի արտահայտված ընդհանուր բարձրացում, ներառյալ տեղային և ընդհանուր հետպատվաստումային անբարեհաջող դեպքերն այն անձանց խմբերում, որոնց ՄՊՎ պատվաստանյութը ներմուծվել է այլ պատվաստանյութերի հետ միաժամանակ: Ավելին, հետազոտությունը, որի կատարման ընթացքում ուսումնասիրվել է իննավալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութի և մենինգակոկային ու ԱԿԴՓ-Մ պատվաստանյութերի միաժամանակյա ներմուծումը, ցույց է տվել, որ պատվաստումը սովորաբար լավ են տանում և փորձարկվող պատվաստանյութերը միմյանց չեն խոչընդոտում իմունային պատասխանի առաջացման առումով:[124]
Այնպիսի պատվաստանյութերի հետ միաժամանակյա ներմուծումն, ինչպիսիք են գրիպի, կարմրուկի, պարոտիտի և կարմրախտի պատվաստանյութերը, դեռևս ուսումնասիրված չէ:

Ծախսարդյունավետությունը

ՄՊՎ պատվաստանյութի ծախսարդյունավետության գնահատումը, հատկապես սահմանափակ ռեսուրսների առկայության պայմաններում, կախված է պատվաստանյութի գնից, գործառնական ծախսերից, ՄՊՎ վարակի տարածվածությունից, պատվաստման դեղաչափերի թվից, սկրինինգային հետազոտությունների և քաղցկեղի բուժման համար կատարվող ծախսերից:125 Գլոբալ կոնտեքստում ծախսարդյունավետության հետազոտությունը պետությունների տվյալների համաձայն ցույց է տալիս, որ նախադեռահասային տարիքում աղջիկների պատվաստումը սովորաբար ծախսարդյունավետ է, հատկապես սահմանափակ

ռեսուրսների առկայության պայմաններում, որտեղ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի այլընտրանքային կանխարգելումը և վարակի դեմ պայքարի միջոցառումները հաճախ սահմանափակ ընդգրկվածություն են ունենում:[126,127]

Պատվաստումների տարբեր օրացույցների աճող ծախսարդյունավետության գնահատումը նաև կախված է պաշտպանության տևողության վերաբերյալ ենթադրություններից: Երկու դինամիկ մոդելներ՝մեկուսացված փոխանցման և անհատական փոխանցման մոդելները կիրառվել են ՄՊՎ պատվաստանյութի ազդեցության, ՄՊՎ վարակի, սեռական ճանապարհով փոխանցման գնահատման համար: Երկու մոդելները բերեցին այն եզրակացության, որ հիպոթետիկ եզրակացությունների դեքում, ըստ որի երկու դեղաչափ պատվաստում ստացած կանանց մոտ պաշտպանության տևողությունը կազմում է ≥20 տարի, հիվանդության մի քանի լրացուցիչ դեպքեր կկանխարգելվեն լրացուցիչ երրորդ դեղաչափի ներմուծմամբ: Սակայն, եթե պաշտպանության տևողությունը լինի <10 տարուց, երրորդ լրացուցիչ դեղաչափից օգուտը զգալիորեն շատ կլինի: Բնակչության եկամտի բարձր մակարդակի առկայության պայմաններում, այն ենթադրության դեպքում, որ պաշտպանության տևողությունը 10-20 տարի է կազմում, երրորդ դեղաչափի ավելացումն անշահավետ է համարվում:

Համակարգված վերլուծությունը և մեթա-վերլուծությունը, որը ներկայացնում է բարձր եկամտով բնակչություն ունեցող 10 երկրների՝ փոխանցման վերաբերյալ 16 անկախ դինամիկ մոդելների ընդհանուր կանխատեսումները, թույլ են տալիս ենթադրել, որ ՄՊՎ պատվաստումը ստեղծում է հզոր կոլեկտիվ պաշտպանություն, որը կբերի ՄՊՎ վարակի և նրա հետ կապված հիվանդություններով հիվանդացության էական երկարաժամկետ նվազման չպատվաստված կանանց և տղամարդկանց մոտ: Այսպիսի արդյունք է կանխատեսվում նույնիսկ պատվաստումներում 40% ընդգրկվածության դեպքում, և պետք է ավելի բարձր լինի ՄՊՎ-18-ի, ՄՊՎ-6-ի և ՄՊՎ-11-ի նկատմամբ, քան ՄՊՎ-16-ի: Ցածր և միջին եկամուտ ունեցող բնակչությամբ երկրների արդյունքները համադրելի են բարձր եկամտով բնակչություն ունեցող երկրների մոդելների հետ: Երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի ընթացիկ գների դեպքում միայն աղջիկների պատվաստումը ծախսարդյունավետ է (պատվաստումների

բացակայության համեմատությամբ) անկախ կիրառվող պատվաստանյութից, նույնիսկ եթե ենթադրվում է, որ բացակայում է խաչաձև և կոլեկտիվ պաշտպանությունը: Գլոբալ կոնտեքստում, վերլուծությունների տվյալների համաձայն միայն աղջիկների պատվաստումը ծախսարդյունավետ է համարվում, նույնիսկ, երբ հաշվի է առնվում միայն պատվաստման անմիջական ազդեցությունը պատվաստված կանանց վրա և արգանդի պարանոցի քաղցկեղը որպես արդյունք, օգտագործելով ծախսարդյունավետության տարբեր շեմեր: Գենդերային տեսակետից չեզոք պատվաստումները մշտապես պակաս ծախսարդյունավետ են, քան միայն աղջիկների պատվաստումները, և քիչ հավանական է, որ ծախսարդյունավետ կլինեն պատվաստումներում ≥80% ընդգրկման դեպքում: Եթե ՄՊՎ պատվաստումներում աղջիկների ընդգրկվածությունը բարձր է մոտ 50%-ից, ապա գենդերային տեսակետից չեզոք պատվաստումները քիչ հավանական է, որ ծախսարդյունավետ կինեն (միայն աղջիկների պատվաստման համեմատությամբ): Աղջիկների 50%-ից պակաս ընդգրկվածության դեպքում տղաների պատվաստումները որոշ պայմաններում կարող են ծախսարդյունավետ լինել, որը կախված է գոյություն ունեցող ծախսերից, ՄՊՎ վարակի հետ կապված հիվանդությունների համաճարակաբանությունից, և ծրագրային առանձնահատկություններից:[126]

ԱՀԿ-ի դիրքորոշումը

ԱՀԿ-ն արգանդի պարանոցի քաղցկեղը, ինչպես նաև ՄՊՎ-ով պայմանավորված այլ հիվնադությունները, դիտարկում է հանրային առողջապահության գլոբալ խնդիր և առաջարկում է ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները ներդնել պատվաստումների ազգային օրացույցներում: ՄՊՎ-ով պայմանավորված արգանդի պարանոցի քաղցկեղը /84%/ պետք է լինի առաջնահերթություն ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների համար: Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման գործընթացում առանցքային է աղջիկների պատվաստումը ՄՊՎ-ի դեմ: Բոլոր 3 պատվաստանյութերը՝ երկվալենտ,

քառավալենտ և իննավալենտ, ունեն գերազանց ապահովության, անվտանգության և արդյունավետության բնութագրեր:

Ներդրման ռազմավարություն. ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները արգանդի պարանոցի քաղցկեղի և ՄՊՎ-ով պայմանավորված այլ հիվանդությունների կանխարգելման համակարգված և համապարփակ ռազմավարության որպես մի բաղադրիչն են: Այդ ռազմավարությունը պետք է ներառի ՄՊՎ-ով վարակվելուն նպաստող վարքագծի փոփոխության վարաբերյալ կրթում, բուժաշխատողների կրթում և կանանց իրազեկում սքրինինգային ծրագրերի, արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային վիճակների, քաղցկեղի կանխարգելման ր բուժման վերաբերյալ: Ռազմավարությունը պետք է ներառի նաև սքրինինգային ծրագիր, քաղցկեղի բուժում և պալիատիվ խնամք: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումներն ապահովում են առաջնային կանխարգելում և չեն ենթադրում սքրինինգի բացառում, քանի որ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները չեն պաշտպանում ՄՊՎ-ի բոլոր բարձր ռիսկի շճատիպերից: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները պետք է փորձել համատեղել այդ տարիքում իրականացվող այլ պատվաստումների կամ այլ միջամտությունների հետ:

ԱՀԿ-ն բոլոր երկրներին առաջարկում է ՄՊՎ-ի դեմ պատավստումների ազգային ներդրում: Երկրները բարձր ընդգրկվածություն ապահովելու նպատակով պետք է կիրառեն երկրում գործող պատվաստանյութերի բաշխման, սառցային շղթայի ապահովման հասանելի, ծախս-արդյունավետ և կայուն համակարգերը: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների փուլային կամ կարճաժամկետ այլընտրանքային ներդրումն իրականացվում է այն երկրներում, որտեղ առկա են ֆինանասական կամ օպերատիվ սահմանափակումներ ազգային օրացույցում ներդրման համար: Այս դեպքում առաջնահերթությունը տրվում է սքրինինգի ավելի քիչ հասանելություն ունեցող բնակչությանը:

Առաջնային և երկրորդային թիրախային քանակակազմեր. Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման համար ԱՀԿ-ն որպես առաջնային թիրախային քանակակազմ առաջարկում է 9-14 տարեկան աղջիկներին՝ մինչև սեռական ակտիվությունը: Պատվաստման ռազմավարությունները առաջնահերթ պետք է ուղված

լինեն այս նպատակային քանակակազմի շրջանում բարձր ընդգրկվածություն ապահովելուն: Աղջիկների շրջանում բարձր ընդգրկվածության (>80%) ապահովման դեպքում նվազում է տղաների ՄՊՎ-ով վարակվելու ռիսկը 129:

Երկրորդային թիրախային քանակակազմերի, օրինակ ≥15 տարիքի կանայք կամ տղամարդիկ, շրջանում պատվաստումները, առաջարկվում են միայն, եթե այն իրականանալի է, հասանելի, ծախս-արդյունավետ և միջոցները չեն շեղում առաջնային թիրախային քանակակազմի պատվաստումներից կամ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի արդյունավետ սքրինինգային ծրագրերից:

Պատվաստումների իրականացումը միաժամանակ 9-18 տարեկան աղջիկների մի քանի տարիքային խմբերում ներդրման պահին կառաջացնի ավելի արագ և ավելի մեծ արդյունք, քան մեկ տարիքային խմբի պատվաստումների ընթացքում՝ ի հաշիվ ուղղակի պաշտպանության և կոլեկտիվ իմունիտետի առաջացման130: 9-14 տարեկան աղջիկների շրջանում միաժամանակ մի քանի տարիքային խմբերում պատվաստումների իրականացումը ծախսարդյունավետ է, մասնավորապես երկնվագ օրացույցի կիրառման դեպքում: 9-14 տարեկան աղջիկների մի քանի տարիքային խմբերում առաջնային պատվաստումները առաջարկվում է, երբ պատվաստումները ներդրվում են առաջին անգամ: ≥15 տարեկան կանանց և աղջիկների յուրաքանչյուր լրացուցիչ խմբի պատվաստման ծախսարդյունավետությունը իջնում է, քանի որ պատվաստումների օրացույցը եռանվագ է և սեռական ակտիվ կանանց մասնաբաժինը ավելի մեծ է:

Բարձր եկամտով բնակչություն ունեցող երկրների և միջին եկամտով բնակչություն ունեցող երկրների գոյություն ունեցող մոդելները կանխատեսում են, որ իննավալենտ ՄՊՎ պատվաստանյութի կիրառման ռազմավարությանն անցումն ավելի կնվազեցնի արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային ախտահարումները և արգանդի պարանոցի քաղցկեղը, շատ սահմանափակ ազդեցություն ունենալով արգանդի պարանոցի հետ կապ չունեցող ՄՊՎ վարակի արդյունքների վրա: Սակայն կարևոր է նշել, որ իննավալենտ պատվաստանյութի կիրառման օգուտի մեծությունը արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման տեսակետից զգալիորեն կախված է երկվալենտ և

քառավալենտ պատվաստանյութերով ապահովվող խաչաձև պաշտպանության մակարդակի և տևողության վերաբերյալ ենթադրություններից: Բարձր եկամտով բնակչություն ունեցող երկրներում իննավալենտ պատվաստանյութի կիրառման ծրագրին անցումը համարվում է, որ ծախսարդյունավետ կլինի և կբերի միջոցների տնտեսման, եթե իննավալենտ պատվաստանյութի 1 դեղաչափի արժեքը 10-15%-ով ավել լինի քառավալենտ պատվաստանյութից: Գլոբալ վերլուծություն անցկացնելիս հաշվարկվել է, որ իննավալենտ պատվաստանյութով միայն աղջիկների պատվաստումը ծախսարդյունավետ կլինի միջին եկամտով բնակչություն ունեցող երկրներում (երկվալենտ և քառավալենտ պատվաստանյութերի համեմատությամբ, երբ 1 x համախառն ներքին արդյունքը օգտագործվում է որպես ծախսարդյունավետության շեմ) պատվաստումների օրացույցում երկու դեղաչափ պատվաստման ներդրման և իննավալենտ պատվաստանյութի՝ երկվալենտ կամ քառավալենտ պատվաստանյութերին հավասար արժեքի դեպքում: Իննավալենտ պատվաստանյութը ծախսարդյունավետ չի եղել (երկվալենտի համեմատությամբ) երկվալենտ պատվաստանյութի կիրառման դեպքում առավելագույն խաչաձև պաշտպանության առկայության պայմաններում:

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի ընտրություն

Առկա տվյալներն ենթադրում են, որ հանրային առողջության տեսանկյունից երկվալենտ, քառավալենտ և իննավալենտ պատվաստանյութերն առաջացնում են համեմատելի իմունոգենություն և արդյունավետություն, արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման համար, ինչը հիմնականում պայմանավորված է ՄՊՎ-ի 16 և18 շճատիպերով:

ՄՊՎ-ի պատվաստանյութի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի համապատասխան տվյալների գնահատման վրա և մի շարք գործոնների վրա, ներառյալ՝ հանրային առողջության խնդրիրները (արգանդի պարանոցի քաղցկեղ, ՄՊՎ-ի հետ կապված այլ քաղցկեղ կամ անոգենիտալ գորտնուկներ) և որի արդյունքում էլ հիմնավորվել է պատվաստանյութի ներդրումը: Որոշում կայացնողները նույնպես պետք է հաշվի

առնեն յուրահատուկ արտադրանքի բնութագրերը, ինչպիսիք են գինը ևծրագրային նկատառումները:

Պատվաստումների ժամանակացույցը

Այսօրվա տվյալները հաստատում են 9-14 տարեկանում 2 դեղաչափ ժամանակացույցով պատվաստումների համար առաջին և երկրորդ դեղաչափերի միջև նշված ժամանակահատվածի առավելությունը: Այս ժամանակացույցը ունի նաև ծախսարդյունավետ և ծրագրային առավելություններ: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների ժամանակացույցը խորհուրդ է տրվում երկու դեղաչափով 6 ամիս ընդմիջումով այն անձանց, ովքեր առաջին դեղաչափն ստանում են մինչև 15 տարեկան հասակում: Երկրորդ դեղաչափն այդ տարիքում նույն դեղաչափով է կատարվում:

Դոզաների միջև չկա առավելագույն ընդմիջում: Այնուամենայնիվ, ժամանակացույցը լրացնելու համար առաջարկվում է ոչ ավելի, քան 12-15 ամսվա ընդմիջում: Եթե դեղաչափերի միջև ընդմիջումը 5 ամսից կարճ է, ապա երրորդ դեղաչափը պետք է տրվի առաջին դոզանից առնվազն 6 ամիս հետո:

Բոլոր պատվաստումների համար, որոնք սկսվում են 15 տարեկանից հետո պետք է կիրառվեն 3 դեղաչափանոց ժամանակացույց (0, 1 - 2, 6 ամիս), ներառյալ ՄԻԱՎ վարակակիրները (անկախ նրանից ստանում են նրանք հակառետրովիրուսային թերապիա) :

Այլ պատվաստանյութերի հետ միաժամանակյա օգտագործում:

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերը կարող են համակցվել այլ ոչ կենդանի և կենդանի պատվաստանյութերի հետ, օգտագործելով առանձին ներարկիչներ և տարբեր ներարկման հատվածներ: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումները պետք է համատեղել դիֆթերիայի և փայտացման պատվաստանյութերի հետ:

ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութերի փոխարինելիության կիրառումը: Կան սահմանափակ տվյալներ երկվալենտ, քառավալենտ և իննավալենտ պատվաստանյութերի փոխադարձ փոխարինման դեպքում իմունոգենության կամ արդյունավետության վերաբերյալ: Այդ պատվաստանյութերն ունեն տարբեր

բնութագրեր, բաղադրիչներ, որոնք կարող են կիրառվել բոլոր պատվաստանյութերում: Սակայն եթե պատվաստանյութի նախնական դեղաչափը ստացել է մի պատվաստանյութով, հաջորդը մի ուրիշով, ապա դա չի խանգարում շարունակելու այլ տեսակի ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութով:

Անվտանգություն: ՄՊՎ-ի պատվաստումից հետո առաջացած անբարեհաջող դեպքերն ընդհանուր առմամբ կարճատև են և ոչ լուրջ: Պատվաստանյութերը կարող են օգտագործվել այն մարդկանց մոտ, ովքեր ունեն իմունային անբավարարություն և / կամ ՄԻԱՎ վարակակիր են: Հղիության ընթացքում ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի կիրառման անվտանգության վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են: Այդ պատճառով պետք է խուսափել հղի կանանց ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումներից: Եթե առաջին դեղաչափից հետո կինը հղիանում է, ապա մնացած դեղաչափերը պետք է հետաձգվեն մինչև հղիության ավարտը: Եթե պատահաբար պատվաստվել է կինը չիմանալով հղիության մասին, ապա դա ցուցում չէ հղիության ընդհատման համար: Կրծքով կերակրումը ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի հակացուցում չէ: Ունեցած տվյալները չեն ենթադրում անբարեհաջող դեպքերի ռիսկի ավելացում: ՄՊՎ-ի պատվաստանյութերը չպետք է տրվեն որևէ մեկին, ում մոտ պատվաստանյութի նախորդ դեղաչափից կամ պատվաստանյութի որևէ բաղադրիչից զարգացել է ծանր ալերգիկ ռեակցիա:

Ճանապարհորդներ և բուժաշխատողներ: Ճանապարհորդները և բուժաշխատողները ՄՊՎ-ի վարակման ռիսկի տակ չեն և պետք է հետևեն պատվաստումների ծրագրային խորհուրդներին ընդհանուր ազգաբնակչության համար:

Մոնիթորինգ: Սեռական ակտիվ կյանքով ապրող կանանց մոտ ՄՊՎ-ի տարածվածության մոնիթորինգը կարող է ապահովել պատվաստանյութի արդյունավետության վաղ գնահատումը: Քանի որ դա պահանջում է ռեսուրսների առնվազն 5-10 տարի օգտագործում, այդ ռազմավարությունը հարմար չէ կամ չի համապատասխանում բոլոր երկրներին: Այնուամենայնիվ, բոլոր երկրները պետք է վերանայեն քաղցկեղային հիվանդությունների կամ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի համապարփակ ռեգիստրների ստեղծման կամ հաշվետվական մեխանիզմների

վերապատրաստման հարցերը: Քաղցկեղի ռեգիստրները բնակչության մակարդակով անհրաժեշտ են ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների ազդեցության և արգանդի պարանոցի քաղցկեղի սկրինինգի համար: ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների անվտանգության մոնիթորինգի իրականացման համար անհրաժեշտ է համաճարակաբանական հսկողություն: Պատվաստումից հետո առաջացած որևէ լուրջ հետպատվաստումային անբարեհաջող դեպքի արագ և մանրակրկիտ հետազոտությունը կբերի Իմունականխարգելման ծրագրի նկատմամբ վստահության:

Գիտական հետազոտություններում առաջնահերթությունները: Հետագա գիտական հետազոտություններն անհրաժեշտ են երկարաժամկետ կլինիկական արդյունավետության և պաշտպանության շարունակականության տվյալների ստացման համար, հատկապես իննավալենտ պատվաստանյութի դեպքում, երբ կիրառվում է 2 դեղաչափանոց և 3 դեղաչափանոց պատվաստումների օրացույցով: Բազմաթիվ հետազոտություններ ցածր եկամուտ ունեցող երկրներում ցույց են տվել, որ ազգաբնակչության առողջ կանանց և հատուկ խմբերում (օրինակ՝ ՄԻԱՎ վարակակիրներ, դեռահասների սնուցման խանգարումներ, անձինք, որոնք ապրում են մալարիայի առումով էնդեմիկ տարածքներում) կներկայացնեն լրացուցիչ տվյալներ պատվաստանյութի ազդեցության վերաբերյալ: Մինչև 9 տարեկան երեխաներին ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի ներմուծման արդյունավետության և ծախսարդյունավետության հարցերի վերաբերյալ մեկ դեղաչափանոց պատվաստումային օրացույցի, նրա իմունոգենության, անվտանգության համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ տվյալներ:

Հղումներ

[1] SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed February 2017.

[2] См. No. 43, 2014, pp. 465–492.

[3] 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/, accessed February 2017.

[4] См. No. 48, 2016, pp. 561–584.

[5] HPV vaccine background document. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, accessed February 2017.

[6] 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.

[7] Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. J Adolesc Health. 2008;43:S5–S25. S25 e21-41.

[8] 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.

[9] 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.

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

[11] 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.

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

[13] 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.

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

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

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

[17] 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.

[18] Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6,11,16,18,31,33,45,52 and 58 in female anogenital lesions. EurJCancer. 2015;51(13):1732–1741.

[19] 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.

[20] Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. Sex Transm Dis, 2013;40: 123–129.

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

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

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

[24] 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.

[25] 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, accessed February 2017.

[26] Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. Vaccine, 2012;30S:F168-74.

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

[28] Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. APMIS 2010;118:450–454.

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

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

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

[32]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, accessed February 2017.

[33]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, accessed February 2017.

[34]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=, accessed February 2017.

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

[36]WHO/ Immunization,Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx, accessed February 2017.

---

[37]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, accessed February 2017.

[38]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, accessed February 2017.

[39]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, accessed February 2017.

---

[40]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.

[41]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.

[42]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.

[43]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, accessed May 2017.

---

[44]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, accessed February 2017.

[45]WHO Human papillomavirus laboratory manual. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf, accessed March 2017.

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

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

[48]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.

[49]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.

---

[50]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.

[51]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.

[52]Kjear 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.

[53]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.

[54]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.

[55]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.

[56]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.

[57]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.

---

[58]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.

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

[60]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.

[61]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, accessed February 2017.

---

[62]Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.

[63]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, accessed July 2014).

[64]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, accessed February 2017.

[65]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.

[66]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.

[67]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.

[68]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.

[69]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.

[70] 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.

[71] 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.

[72] 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.

[73] 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.

[74] Sankaranaarayanan 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.

[75] 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.

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

[77] 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.

[78] 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.

[79] 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.

[80] 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.

[81] 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.

[82] 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.

[83] 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.

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

[85] Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356:1928e43.

[86] Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364:401e11.

[87] 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.

[88] 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.

[89] 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.

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

[91] Miltz A et al. Sytematic 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.

[92] 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.

[93] 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.

[94] 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.

[95]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.

[96]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.

[97]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.

[98]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.

[99]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, accessed February 2017.

[100]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.

[101]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.

[102]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.

[103]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.

[104]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_efficacy_hiv.pdf, accessed February 2017.

---

[105]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.

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

[107]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.

[108]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.

[109]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.

[110]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, accessed February 2017.

---

[111]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_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1, accessed February 2017.

[112] См. No 3, 2016, pp. 21–32.

[113] 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.

[114]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.

---

[115]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, accessed February 2017.

[116]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).

[117]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.

[118]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.

[119]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.

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

[121]Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2017;376:1223–1233.

[122]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 1:93S.

[123]Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. Vaccine 2014;32(23):2670–2674.

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

[125]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, assessed March 2017

[126]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, accessed February 2017.

[127]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.

[128]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.

[129]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, accessed May 2017.

[130]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, accessed May 2017.

[131]Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

[132]См. No. 25, 2010, pp. 237–243.

[133]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.