

В.В. Пацко, О.В. Єфіменко, А.В. Лукашенко

Вакцинація як первинна профілактика пухлин, викликаних вірусом папіломи людини

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31914

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою вірусною інфекцією репродуктивної системи та викликає низку захворювань у чоловіків та жінок, зокрема передракові утворення, які можуть малігнізуватися, призводячи до розвитку онкопатології. У жінок та чоловіків персистуюча інфекція онкогенними штамми ВПЛ може призвести до розвитку злоякісних пухлин статевих органів, голови, шиї, ротоглотки, а також аногенітальних бородавок та респіраторного папіломатозу. Вакцинація від ВПЛ є високоефективним методом попередження інфекції і, як наслідок, злоякісних пухлин, до яких ця інфекція призводить. Метою цієї роботи є ознайомлення лікарів та пацієнтів із доцільністю проведення вакцинації від ВПЛ. А також наведений профіль безпеки та ефективності цього методу профілактики деяких злоякісних новоутворень. У статті наведено огляд останньої медичної літератури та досліджень у сфері вакцинації від ВПЛ як методу профілактики доброякісних і злоякісних пухлин, які викликає цей вірус.

Ключові слова: вірус папіломи людини; вакцинація; рак шийки матки; профілактика раку.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

ВПЛ є найпоширенішою вірусною інфекцією репродуктивної системи та викликає низку захворювань у чоловіків та жінок, зокрема передракові утворення, які можуть малігнізуватися, призводячи до розвитку онкопатології [1]. Хоча більшість інфекцій, що викликані ВПЛ, мають безсимптомний перебіг і виліковуються спонтанно, персистуюча інфекція ВПЛ може призвести до серйозних проблем. У жінок персистуюча інфекція онкогенними штамми ВПЛ може зумовити розвиток інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (Cervical intraepithelial neoplasia — CIN), яка, якщо не лікувати, може прогресувати до інвазивної цервікальної онкопатології. Крім того, як у чоловіків, так і жінок, ВПЛ-інфекція пов'язана з онкопатологією голови, шиї, ротоглотки й аногенітальної ділянки, а також призводить до розвитку аногенітальних бородавок та респіраторного папіломатозу.

Через відносну значимість раку шийки матки у структурі злоякісних новоутворень, що пов'язані з ВПЛ, доведеним зв'язком між ВПЛ та раком шийки матки, а також того, що вакцини від ВПЛ спочатку були ліцензовані на основі їх ефективності в попередженні CIN, наша стаття буде переважно спрямована на це захворювання, хоча подібні механізми є застосовними до профілактики інших злоякісних пухлин, пов'язаних з ВПЛ.

ПАТОГЕН

ВПЛ належить до сімейства папіломавірусів. Віріони не мають оболонки і містять дволанцюговий ДНК-геном. Генетичний матеріал оточений ікосаедричним капсидом, що складається з великого та маленького структурних протеїнів, L1 і L2 відповідно. Віруси є тканіноспецифічними та інфікують як шкіру, так і слизові оболонки. На основі геномного секвенування протеїну L1, що кодує головний капсидний білок, ідентифіковано та охарактеризовано більше 200 типів ВПЛ (ізоляти папіломавірусу традиційно описують як *типи*) [2]. Типи ВПЛ класифікують різними способами, зокрема за їх потенціалом індукувати онкопатологію, тобто на типи підвищеного та зниженого ризику. Наразі існує 12 типів ВПЛ, які визначаються як групи підвищеного ризику (онкогенні) і викликають онкопатологію у людей (типи 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); тип 68 класифікується як такий, що ймовірно викликає розвиток пухлин [3]. Онкогенний ризик відрізняється залежно від типу, ВПЛ 16-го типу є найбільш онкогенним [4].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВПЛ-ІНФЕКЦІЙ ТА ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Поширеність ВПЛ серед жінок

На основі метааналізу 2010 р. глобальна поширеність ВПЛ (усі типи) серед дорослих жінок з нормальною цитологічною

картиною, за результатами аналізу мазків із шийки матки, оцінюється у 12% [5]. Найвищу поширеність зареєстровано в Субсахарській Африці (24%), наступними за частотою були Латинська Америка і країни Карибського басейну (16%), Східної Європи (14%) і Південно-Східна Азія (14%). Частота ВПЛ у зразках цервікальних мазків залежно від країни варіювала від 2 до 42%. Вікова поширеність ВПЛ була найвищою в групах пацієнтів молодого віку (<25 років) і становила 22%. До впровадження вакцинації 16-й і 18-й типи ВПЛ були найпоширенішими типами у всьому світі, причому ВПЛ 16-го типу був найпоширенішим у всіх регіонах.

ВПЛ 18-го типу та інші типи підвищеного ризику, такі як 31-й, 33-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й і 59-й типи, мали однакову поширеність і були найпоширенішими типами ВПЛ підвищеного ризику після ВПЛ 16-го типу. Жінки, інфіковані одним типом ВПЛ, можуть бути повторно інфіковані тим же типом або ко-інфіковані чи послідовно заражені іншими типами [6].

Поширеність ВПЛ серед чоловіків

У багатоцентровому клінічному дослідженні за участю гетеросексуальних чоловіків виявлено поширеність ВПЛ (усі типи) до 19% на пенісі, 13% — у мошонці, 8% — на промежні/періанальній ділянці та 21% — на будь-якій ділянці. ВПЛ найбільш поширений серед африканських чоловіків і найменш поширений у чоловіків в Азійсько-Тихоокеанського регіону [7, 8]. За даними систематичного огляду поширеності генітального ВПЛ у чоловіків віком старше 18 років, встановлено, що пік поширеності ВПЛ серед чоловіків припадає на вік, дещо старший, ніж у жінок, і залишається сталим або трохи зменшується зі збільшенням віку [9].

Поширеність ВПЛ у населення підвищеного ризику

У систематичному огляді поширеності ВПЛ у країнах на південь від Субсахарської Африки відмічено, що жінки, які живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (women living with HIV — WLWH), мають вищий рівень зараженості ВПЛ (54%) і зазвичай вони інфіковані кількома типами (23%), ніж ВІЛ-негативні жінки (27 і 7% відповідно) [10]. У метааналізі WLWH у країнах із низьким і середнім рівнем доходу (low- and middle-income countries — LMIC) виявлено, що загальна поширеність ВПЛ становить 63% (95% довірчий інтервал (ДІ) 48–78), а поширеність типів ВПЛ підвищеного ризику — 51% (95% ДІ 38–63). Зафіксовано, що найпоширеніші типи підвищеного ризику були ВПЛ-16, -18 і -52 [11]. У глобальному метааналізі встановлено, що поширеність ВПЛ підвищеного

ризик становить 41% серед WLWH з нормальним типом цитологічного аналізу, але зі значними варіаціями в регіонах, від 25–34% в Азії, Європі та Північній Америці та до 57–64% в Африці та Латинській Америці [12]. У метааналізі WLWH виявлено нижчу поширеність ВПЛ підвищеного ризику у тих, хто отримує антиретровірусну терапію (АРТ), ніж у тих, хто не приймає АРТ (скориговане співвідношення шансів 0,8; 95% ДІ 0,7–1,0; з поправкою на кількість клітин CD4 і тривалість АРТ) [13].

За допомогою метааналізу зафіксовано, що ВПЛ-інфекція серед чоловіків, які мали секс із чоловіками (ЧСЧ), дуже поширена в анальній (78%; 95% ДІ 76–81) ділянці, зоні статевого члена (36%; 95% ДІ 29–44), ротовій (17%; 95% ДІ 14–22) та уретральній зонах (15%, 95% ДІ 8–28) [14]. ВПЛ-позитивні ЧСЧ мають найвищий рівень наявності анального ВПЛ (незалежно від типу) і ВПЛ-16 зокрема [15]. Швидке зростання ймовірності інфікування анальною інфекцією ВПЛ-16 виникає у осіб раннього дорослого віку як у ВПЛ-негативних, так і ВПЛ-позитивних ЧСЧ [16].

У багатоцентровому дослідженні поширеність інфекції ВПЛ була вищою серед дітей, які зазнали сексуального насильства (віком від 1 до 13 років), ніж у осіб з контрольної групи (14% проти 1%, $p < 0,0001$), і підвищується в разі ймовірності зазаного насильства (8, 15 і 15% в учасниках з можливим, ймовірним і достовірним фактом насилля відповідно ($p < 0,0001$)) [17]. У 2021 р. у систематичному огляді та метааналізі 25 досліджень дітей з аногенітальними бородавками встановлено зв'язок із жорстоким поведінням [18]. У афроамериканських жінок віком 18–24 років, що мали історію сексуального насильства у попередні роки, рівень інфікованості був у 4,5 рази вищим, ніж в учасниць без такої історії ($p < 0,007$) [19].

РАК ШИЙКИ МАТКИ, ПОВ'ЯЗАНИЙ ІЗ ВПЛ

У 2018 р. підраховано, що в усьому світі 91% випадків онкопатології у жінок, яка пов'язана з ВПЛ, становив рак шийки матки [20]. У 2020 р. цей вид онкопатології посідає 4-те місце серед смертей, що спричинені злоякісними пухлинами у жінок, за оцінками 604 000 нових випадків і понад 340 000 летальних випадків (8% від усіх смертей жінок від онкопатології) [21]. ВПЛ-16 і ВПЛ-18 разом спричиняють до 71% випадків раку шийки матки в усьому світі [22]. У структурі розвитку раку шийки матки частка ВПЛ-45 становить 6%, ВПЛ-31 — 4%, ВПЛ-33 — 4%, ВПЛ-52 — 3% і ВПЛ-58 — 2%. Разом на ці 7 типів ВПЛ припадає близько 90% плоскоклітинних карцином, які позитивні на ДНК ВПЛ [23].

Переважає більшість випадків раку шийки матки у 2020 р. (88%) діагностована у LMICs, де вони становлять 17% від усіх ракових захворювань у жінок порівняно з лише 2% у країнах із високим рівнем доходу (High income countries — HICs). У Субсахарській Африці, регіоні з найвищими показниками молодих WLWH, близько 20% випадків раку шийки матки трапляється серед WLWH [24]. ВПЛ-інфекція з високою ймовірністю збережеться і спричинить розвиток пухлини у WLWH. Рівень смертності відрізняється до 50 порядків у різних країнах, коливаючись від <2 на 100 000 жінок у деяких НІС до >40 на 100 000 у деяких країнах Африки на південь від Сахари [25].

ІНШІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК, АСОЦІЙОВАНІ З ВПЛ

ВПЛ-інфекція з типами ВПЛ підвищеного ризику також є причиною частки раку анального каналу, вульви та піхви, статевого члена, голови та шиї, особливо ротоглотки. Типи ВПЛ-16 і -18 асоціюються з 85% випадків злоякісних новоутворень голови та шиї, пов'язаних з ВПЛ, і 87% усіх видів анальної онкопатології — 2-й і 3-й за частотою пухлин, що спричинені ВПЛ, відповідно 52 000 і 29 000 випадків у 2018 р. [20].

Аногенітальна ВПЛ-інфекція також може призвести до доброякісних утворень шкіри та слизової оболонки, таких

як аногенітальні бородавки у чоловіків та жінок. Незважаючи на те що аногенітальні бородавки можуть бути спричинені багатьма типами ВПЛ, і в бородавках виявляють багато типів ВПЛ, у дослідженнях виявлено, що типи 6 та 11 трапляються у близько 90% випадків [26]. У систематичному огляді глобальних оцінок частоти (у чоловіків і жінок разом) аногенітальних бородавок (зокрема нових та повторних випадків) коливається від 160 до 289 на 100 000 осіб. Очікувана середня захворюваність на аногенітальні кондиломи становила 137 на 100 000 чоловіків і 121 на 100 000 жінок. Поширеність варіювала від 0,15% до 0,18% у загальній популяції [26].

ХВОРОБА

ВПЛ-інфекція поширюється контактним шляхом через інфіковану шкіру та слизові оболонки статевих органів або рідини організму, а також може передаватися статевим шляхом, зокрема при оральному сексі. Більшість випадків інфекції ВПЛ (70–90%) є асимптомними і спонтанно виліковуються протягом 1–2 років. Стійка інфекція онкогенними типами може прогресувати до передракових утворень, які, якщо їх не виявити та не лікувати належним чином, можуть прогресувати до інвазивної онкопатології в місцях персистенції інфекції. Стійка ВПЛ-інфекція визначається наявністю типоспецифічної ДНК ВПЛ при повторних аналізах біологічних зразків протягом певного періоду часу (зазвичай 6 міс) [27], що є передвісником раку шийки матки [1].

РАК ШИЙКИ МАТКИ

Близько у 5–10% від усіх інфікованих жінок розвивається стійка інфекція, яка в ділянці шийки матки може прогресувати впродовж місяців або років як до передракових залозистих або плоскоклітинних внутрішньоепітеліальних уражень, класифікованих гістопатологічно як CIN, так і до онкопатології. Найнижчий клас (1 і 2) CIN можуть регресувати спонтанно.

Інтервал між зараженням ВПЛ і прогресуванням до інвазивної карциноми зазвичай становить до 15–20 років і більше. Основи цього перетворення є не зовсім зрозумілими, але сприятливі умови і фактори ризику включають наступне: тип ВПЛ; імунний статус (сприйнятливість вища і час прогресування коротший у осіб з ослабленим імунітетом, ВПЛ-інфіковані особи або ті, хто знаходяться на імуносупресивній терапії); ко-інфекція з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСПШ) (герпесвірусом, хламідіозом і гонококовою інфекцією); молодий вік при першій вагітності; поточний або нещодавній прийом гормональних контрацептивів; куріння тютюну. Ризик розвитку раку шийки матки у WLWH оцінюється в 6 разів вище, ніж у жінок без ВПЛ-інфекції [27, 28].

ІНШІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ І ХВОРОБИ

ВПЛ-інфекція також спричинює майже всі плоскоклітинні карциноми анального каналу та змінної частки раку вульви (15–48%, залежно від віку), піхви (78%), статевого члена (53%), ротоглотки (13–60%, залежно від географічного регіону), ротової порожнини і гортані (<5%). У всіх цих локалізаціях ВПЛ-16 є переважаючим типом [20]. ВПЛ-інфекція спричинена типами низького ризику викликає аногенітальні бородавки (також відомі як гострокінцеві кондиломи або венеричні бородавки) у жінок і чоловіків. Аногенітальні бородавки важко піддаються лікуванню, а в рідкісних випадках можуть стати злоякісними [23].

ВПЛ-6, ВПЛ-11 та інші типи також можуть викликати розвиток рідкісної патології (захворюваність <4 випадків на 100 000 осіб), відомої як рецидивний респіраторний папіломатоз (РРП), при якому бородавки утворюються на гортані або інших частинах дихальних шляхів з ризиком їх обструкції. Розрізняють 2 форми РРП: з ювенільним початком, викликана шляхом вертикальної передачі ВПЛ від матері до дитини перинатально, який зазвичай проявляється в дитинстві; і РРП у дорослих, що, імовірно, передається горизонтальним шляхом — через статевий контакт, проявляється у осіб молодого

віку, як правило, на 3-му десятиріччі життя [29]. РПП викликає значущі симптоми, які можуть потребувати хірургічного втручання, а в окремих випадках можуть бути смертельними, оскільки ураження стають злоякісними.

ІМУННА ВІДПОВІДЬ НА ВПЛ-ІНФЕКЦІЮ

Інфекції ВПЛ обмежені епітеліальним шаром слизової оболонки і не викликають потужної імунної відповіді [30]. Середній час від інфікування ВПЛ до сероконверсії становить близько 8–12 міс, хоча імунологічна реакція залежить від людини, типу ВПЛ і тривалості інфекції. Після природного зараження 70–80% жінок мають сероконверсію; реакція антитіл, як правило, розвивається повільно, антитіла мають низькі титр і специфічність. У чоловіків відмічають менш виражену реакцію на природну інфекцію ВПЛ, лише у деяких чоловіків відбувається сероконверсія та виробляються антитіла, які часто не можуть бути захисними [31].

Наявні дані щодо набуття природного імунітету проти ВПЛ-інфекції є двозначними. У більшості випадків під час поширення ураження розвивається ефективний клітинно-опосередковий імунітет (СМІ) і ураження регресує [32]. Неможливість розвитку такої відповіді призводить до стійкої інфекції та у разі ВПЛ типів підвищеного ризику та ймовірності прогресування до CIN 2+ [33].

ДІАГНОСТИКА ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ

ВПЛ-інфекцію шийки матки можна виявити через тест ампліфікації нуклеїнових кислот (nucleic acid amplification test — NAAT) (ДНК або мРНК) ВПЛ, який виконують на зразках мазків із шийки матки або піхви. ВПЛ-індуковані зміни епітелію шийки матки можна виявити при мікроскопічному дослідженні злущених клітин, відомому як цитологічний тест Папаніколау (ПАП-тест). NAAT ВПЛ, цитологічне дослідження та візуальний огляд з використанням оцтової кислоти використовуються для виявлення жінок, які мають або знаходяться в групі ризику передракових уражень шийки матки та раннього інвазивного раку. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати перевірену ДНК NAAT ВПЛ для самостійного тестування або у процесі проведення тестування в медичному закладі в підходах скрининг-та-лікуй, починаючи з осіб віком 30 років із повтором кожні 5–10 років (починаючи з осіб віком 25 років з інтервалом у 3–5 років для жінок з імунодефіцитом) [34, 35].

ЛІКУВАННЯ ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Хоча вірусспецифічного лікування ВПЛ не існує, скринінг та терапія передракових станів дають хороші результати у профілактиці розвитку новоутворень шийки матки. Передракові ураження шийки матки можна лікувати таким методом, як абляція, яка полягає в руйнуванні нагріванням або заморожуванням (тепловой абляцією або криотерапією), або шляхом висічення зони трансформації петлею (LLETZ), або конізацією холодним ножом (СКС), яку застосовують у разі неможливості проведення абляції.

ВАКЦИНИ

Перша вакцина для профілактики ВПЛ-пов'язаних захворювань була розроблена і зареєстрована у 2006 р. Сьогодні зареєстровано 6 профілактичних вакцин від ВПЛ. Її за можливості варто вводити до початку статевого життя, тобто до контакту з ВПЛ. Усі вакцини отримані з використанням рекомбінантної ДНК і технології клітинної культури з очищеного структурного білка L1, який самозбирається, утворюючи специфічні для типу ВПЛ порожні оболонки, які називають «вірусоподібними частинками» (Virus-like particles — VLP). У вакцинах проти ВПЛ немає живих біологічних продуктів або вірусної ДНК, тому вони є безпечними і не заразними.

Усі вакцини проти ВПЛ містять VLP проти ВПЛ підвищеного онкогенного ризику — типів 16 і 18; дев'ятивалентна вакцина також містить VLP проти ВПЛ типів 31, 33, 45,

52 і 58; чотиривалентні та дев'ятивалентні вакцини містять VLP для захисту від причинно-наслідкових зв'язків з аногенітальними бородавками, тобто до ВПЛ типів 6 і 11.

Усі вакцини проти ВПЛ показані до застосування дівчатам віком 9 років і старше та мають реєстрацію на застосування до 26 або 45 років. Деякі вакцини проти ВПЛ також ліцензовані для застосування у чоловіків [35]. Усі вакцини проти ВПЛ показані для профілактики передракових утворень шийки матки та злоякісних пухлин, що спричинені типами ВПЛ підвищеного ризику. Згідно з інструкціями [36] вибрані вакцини мають показання до застосування проти інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ. Вакцини проти ВПЛ доступні у вигляді попередньо наповненого шприца або в одноразових чи дводозових флаконах. Щоб допомогти виробникам і регуляторним органам, ВООЗ розробила рекомендації для забезпечення якості, безпеки та ефективності вакцин проти ВПЛ [27], стандарти аналізів на основі нуклеїнових кислот і типоспецифічні стандарти сироватки анти-ВПЛ типу 16/18.

На сьогодні 125 країн (64%) запровадили вакцинацію проти ВПЛ у національну програму імунізації дівчат, а в 47 країнах (24%) — також для хлопців [37].

ВВЕДЕННЯ, ГРАФІК ТА ЗБЕРІГАННЯ

Вакцини слід вводити внутрішньом'язово в ділянку дельтоподібного м'яза. Стандартна доза становить 0,5 мл. Графік щеплень, як це передбачено виробниками, здебільшого залежить від віку реципієнта. Наведена нижче інформація заснована на офіційних інструкціях різних вакцин [36].

Двовалентні вакцини проти ВПЛ

Церварікс дозволений для дівчат і хлопців віком 9–14 років у вигляді 2-кратного введення з інтервалом 5–13 міс. Якщо вік реципієнта на момент введення 1-ї дози становить ≥ 15 років, слід вводити 3 дози (у 0, 1–2,5 та 5–12 міс).

Цеколін (не зареєстрований в Україні) дозволений до застосування у дівчат віком 9–14 років у вигляді 2-кратного введення (з інтервалом у 6 міс). З 15 років показана 3-дозова схема (у 0, 1–2 та 5–8 міс).

Walrinvax (не зареєстрований в Україні) дозволений для дівчаток віком 9–14 років як 2-кратна схема введення (з інтервалом у 6 міс). З 15 років показана 3-кратна схема введення (у 0, 2–3 та 6–7 міс).

Чотиривалентні вакцини проти ВПЛ

Гардасил дозволений для дівчат і хлопців віком 9–13 років за схемою введення 2 доз (з інтервалом у 6 міс). З 14 років варто використовувати 3-кратну схему введення (у 0, 1–2 і 4–6 міс).

Цервавакс (не зареєстрований в Україні) дозволений до застосування у дівчат і хлопців віком 9–14 років за схемою 2-кратного введення (з інтервалом у 6 міс). З 15 років варто використовувати 3-дозову схему (через 0, 2 і 6 міс).

Дев'ятивалентна вакцина проти ВПЛ

Гардасил-9 дозволений для дівчат і хлопців віком 9–14 років за схемою застосування 2 доз (з інтервалом у 5–13 міс). З 15 років слід дотримуватися схеми 3-кратного застосування (у 0, 1–2 і 4–6 міс).

ЗБЕРІГАННЯ ВАКЦИН ПРОТИ ВПЛ

Усі вакцини проти ВПЛ потрібно зберігати за температури 2–8 °C, не заморожувати та захищати від світла. Їх слід вводити якнайшвидше після вилучення з холодильника. Термін придатності вакцин проти ВПЛ відрізняється залежно від виробника. *Церварікс* стабільний і може зберігатися за межами холодильника до 3 днів за температури від 8 до 25 °C або до 1 дня за температури від 25 до 37 °C. *Гардасил* і *Гардасил-9* можна зберігати 3 доби за температури від 8 до 42 °C (ланцюжок контрольованої температури (СТС)) або до 4 днів за температури від 8 до 40 °C.

ІМУНОГЕННІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНИ

Вакцини проти ВПЛ мають високу імуногенність. Зареєстровані вакцини вводять внутрішньом'язово, що сприяє швидкому доступу до дренальних лімфатичних вузлів і створює умови для індукції прозапального середовища, а також зумовлює ініціацію вираженої гуморальної відповіді із надійною імунною пам'яттю. У клінічних дослідженнях піковий титр сироваткових антитіл встановлювали через 4 тиж після останньої дози; потім титри знижувалися протягом наступних 12–18 міс до стабілізації. Серологічна відповідь на вакцинацію значно вираженіша (на 1–4 порядки вища), ніж імунна відповідь після природного зараження. При природному інфікуванні вірус знаходиться переважно в слизовій оболонці з обмеженою зоною запалення. Вважається, що індуковані вакциною антитіла досягають місця інфекції шляхом активної трансудації IgG (імуноглобулінів G) до жіночих статевих шляхів і ексудації інтерстиціальних антитіл у місця травми, в яких інфекція була ініційована.

Авідність реакції поліклональних антитіл набагато вища після вакцинації, ніж після інфікування, але не підвищується помітно після бустерної дози. Дані обмежені, але в дослідженнях, які порівнювали 1-, 2- та 3-дозові схеми, середні геометричні показники авідності у пацієнтів з наведеної групи 1- або 2-дозових схем були не гіршими, ніж з 3-дозової групи; концентрація антитіл в плазмі крові пацієнтів з групи, яка отримала 1 дозу, була нижчою [38]. Клінічне значення цього ще невідоме. У клінічних дослідженнях виявлено високу ефективність вакцини проти ВПЛ, але ще не вдалося визначити мінімальний захисний титр антитіл, і серологічна кореляція імунітету залишається невідомою. Антигени, такі як VLP, можуть роками зберігатися в лімфатичних вузлах [39], що може допомогти в роз'ясненні механізму авідності після одноразового введення вакцинації проти ВПЛ.

Спочатку вакцини проти ВПЛ були зареєстровані на основі клінічної ефективності, яку вони зумовили щодо профілактики передракових уражень шийки матки у молодих дорослих жінок і генітальних бородавок та неоплазій анальної ділянки у чоловіків. Розширення вікових меж до підліткового та раннього дорослого віку у хлопців і дівчат, для яких дослідження ефективності вважалися неможливими (з етичних міркувань і часу спостереження від зараження до розвитку виявленого передракового ураження), отримано на основі імунобрідингових досліджень, в яких зафіксовано, що реакція антитіл у підлітків не поступається тій, яку виявляли у дорослих (відповідно до рекомендацій ВООЗ цього достатньо для реєстрації вакцини) [27].

Вважається, що вакцино-індукована перебудова генотипу ВПЛ є малоімовірною, але цю можливість ще не виключено [40].

БАГАТОДОЗОВА СХЕМА ВВЕДЕННЯ

Вакцини проти ВПЛ вперше зареєстровані та вийшли на ринок із 3-дозовою схемою введення. Однак згодом для молодших підлітків схвалено 2-дозову схему введення на основі даних про імуногенність та ефективність.

Вакцини проти ВПЛ, введені за 3-дозовою схемою, мають підвищений рівень імуногенності з найвищою реактивністю імунної відповіді у дівчат віком 9–15 років [40]. У дослідженні 3-дозового графіка введення двовалентної вакцини (*Цеколіну*) у жінок віком 18–45 років серопозитивність через 66 міс після вакцинації становила 100% (95% ДІ 97–100) для ВПЛ-16 і 98% (95% ДІ 94–100) для ВПЛ-18 [36]. Для чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) рівень серопозитивності через 14 років після вакцинації в загальному імунологічному аналізі імуноглобуліну G (IgG) Luminex становив 98% для ВПЛ-6, 98% для ВПЛ-11, 100% для ВПЛ-16 і 94% для ВПЛ-18 [42]. Нейтралізувальні антитіла проти ВПЛ-16 і ВПЛ-18 були в 6 і 12 разів вищими, відповідно, для двовалентної вакцини (*Цервариксу*), ніж для чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) у дітей віком від 5 до 12 років після того, як дівчата віком 16–17 років були щеплені [43]. Через 60 міс подальшого дослідження середні геометричні титри (GMTs) були дещо вищими у тих, хто був вакцинований

двовалентною вакциною (*Цервариксом*) для всіх вікових груп (18–45 років) [44]. У реципієнтів чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) між 2–4-м та 5–7-м роками відмічено зниження середнього титру нейтралізувальних антитіл до ВПЛ-16 на 45% та зниження титру антитіл до ВПЛ-18 на 29%. У реципієнтів двовалентної вакцини (*Цервариксу*) нейтралізувальні антитіла до ВПЛ-16 і ВПЛ-18 були стабільними протягом 12 років після вакцинації [43]. Однак клінічна значущість цих висновків залишається неясною.

Підставою для затвердження 2-дозової схеми вакцинації стало встановлення імунної відповіді не нижчої, ніж імунна відповідь у жінок молодого віку, у яких доведено ефективність 3-дозового введення (імунобрідингу) [45, 46]. У дослідженнях [47–50], в яких порівнювали результати імуногенності, 2-дозового режиму введення у дівчат віком 9–14 років не поступалися, або навіть фіксували переважання рівня нейтралізувальних середньгеометричних титрів (Geometric Mean Titre — GMT) у всіх 9 вимірних типів ВПЛ (крім ВПЛ-45) у дівчат і жінок віком 15–26 років, які отримали 3 введення вакцини. Через 7 міс не відмічено суттєвої різниці між групами за всіма 9 типами ВПЛ. Більше того, під час порівняння результатів досліджень доведено, що жінки, які отримали менше 3 доз, були захищені від розвитку передракових утворень шийки матки, пов'язаних з ВПЛ-16/-18 [51].

Високу ефективність усіх зареєстрованих вакцин виявлено у пацієнтів, які раніше не були вакциновані проти ВПЛ [36, 51, 52]. У метааналізі зафіксовано, що 3 дози двовалентної вакцини (*Цервариксу*) і чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) забезпечують захист проти аденокарциноми *in situ* шийки матки, пов'язаної з ВПЛ-16 і -18, серед молодих жінок (віком 15–26 років) на рівні 88% (95% ДІ 30–98%) [51]. У дослідженнях серед реципієнтів вакцини, які не були інфіковані ВПЛ, відмічено високу ефективність проти новоутворень високого ступеня шийки матки, вульви та вагіни на рівні 98% (95% ДІ 93–100) для CIN2+ та 100% (95% ДІ 83–100) для інтраепітеліальних утворень вульви та вагінальної неоплазії II+ ступеня, які були викликані ВПЛ тих типів, що містилися у вакцинні [53]. У недавньому систематичному огляді доведено ефективність вакцини проти новоутворень вульви та вагіни понад 90% [54]. У дослідженнях двовалентної вакцини (*Цервариксу*) зафіксовано високу ефективність проти інфекційних захворювань і уражень шийки матки, пов'язаних з ВПЛ-16 і -18 [55, 56]. В одному з досліджень 3-дозового введення *Цервариксу* відмічено ефективність до 65% (95% ДІ 53–74) проти CIN2+ і 93% (95% ДІ 79–99) проти CIN3+ у нелікованих жінок незалежно від типу ВПЛ [55]. В іншому дослідженні ефективність проти CIN2+ незалежно від типу становила 81% (95% ДІ 53–94) серед жінок, не інфікованих ВПЛ [57]. У систематичному огляді рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 13 753 жінок віком 16–26 років не визначено суттєвої різниці в ефективності між чотиривалентною (*Гардасилом*) і дев'ятивалентною (*Гардасилом-9*) вакцинами проти ВПЛ (співвідношення шансів (Odds ratio — OR) 1,00; 95% ДІ 0,85–1,16) [58].

У дослідженнях, що порівнюють періоди до вакцинації та після неї, охоплюють понад 60 млн осіб у загальній популяції, поширеність ВПЛ-16 і -18 значно знизилася: на 83% (відносний ризик (ВР) 0,17; 95% ДІ 0,11–0,25) серед дівчат віком 13–19 років і до 66% (ВР 0,34; 95% ДІ 0,23–0,49) серед жінок віком 20–24 роки в період 5–8 років після вакцинації [59]. Є докази непрямого захисту невакцинованих жінок унаслідок «ефекту групи» [60, 61]. В одному популяційному дослідженні двовалентна вакцина (*Церварикс*) була ефективною на рівні 86% (95% ДІ 75–92) проти CIN3+ для жінок, вакцинованих у віці 12–13 років, і на 51% (95% ДІ 28–66) для жінок, вакцинованих у віці 17 років [62]. Використовуючи загальнонаціональний демографічний реєстр проведено оцінку понад 1 млн дівчат і жінок віком 10–30 років та визначено, що ризик розвитку раку шийки матки в учасників, які були вакциновані чотиривалентною вакциною (*Гардасилом*) у віці до 17 років, був на 88% нижчим, ніж у невакцинованих учас-

ників (95% ДІ 66–100) [63]. В обсерваційному дослідженні з використанням даних популяційного реєстру онкопатології серед жінок віком до 30 років [64] виявлено, що впровадження національної програми імунізації із застосуванням двовалентної вакцини (*Цервариксу*) сприяло майже повній ліквідації раку шийки матки серед жінок, що були щеплені у віці 12–13 років.

Чотиривалентна (*Гардасил*) і дев'ятивалентна (*Гардасил-9*) вакцини забезпечують високий рівень захисту від аногенітальних бородавок у чоловіків і жінок, а також від аногенітальних передракових уражень у чоловіків із груп ризику віком 16–26 років. У серонегативних осіб, які отримували чотиривалентну вакцину проти ВПЛ, підвищені показники сероконверсії та рівня антитіл проти ВПЛ-6 і -11 відмічали у жінок віком 9–45 років і чоловіків віком 9–26 років [65]. У дослідженнях із вивчення ефективності вакцини зафіксовано, що серед осіб, які раніше не хворіли на ВПЛ, введення чотиривалентної вакцини забезпечує майже 100% захист від аногенітальних бородавок, асоційованих із ВПЛ-6 та -11 [66]. Серед щеплених молодих жінок незалежно від їх попереднього контакту з ВПЛ ефективність проти всіх аногенітальних бородавок становила 62%. У низці країн суттєве зниження випадків генітальних бородавок виникло після впровадження національних програм імунізації проти ВПЛ із застосуванням чотиривалентної вакцини із паралельним зниженням захворюваності серед молодих чоловіків в умовах, де під програму вакцинації підпадали тільки жінки за принципом «групового захисту» [67, 68].

Серед реципієнтів вакцини проти ВПЛ відмічено значне зниження рівня розвитку ВПЛ-інфекції в ротовій порожнині. У дослідженні двовалентної вакцини (*Цервариксу*) повідомляли про 93% ефективність вакцини проти оральної інфекції ВПЛ-16 і -18 впродовж 4 років після 1-го щеплення [69].

ЩЕПЛЕННЯ 1 ДОЗОЮ

У даних досліджень імуногенності, ретельному аналізі ефективності та обсерваційних досліджень серед жінок зафіксовано, що введення 1 дози вакцини проти ВПЛ достатньо, щоб викликати імунну відповідь, яка забезпечує такий же захист, як багатодозова схема проти початкової та персистувальної інфекції ВПЛ. Ці дані охоплюють результати високоякісного РКД [70], в якому 2250 сексуально активних дівчат віком 15–20 років були рандомізовані для отримання двовалентного препарату (*Цервариксу*) або дев'ятивалентного (*Гардасилу-9*), або до контрольної групи. Через 18 міс після вакцинації ефективність 1 дози вакцини проти інфекції ВПЛ підвищеного ризику (ВПЛ-16/-18) становила 97,5% (95% ДІ 82–100) для дев'ятивалентної вакцини та 97,5% (95% ДІ 82–100) для двовалентної вакцини. У рандомізованому розсліпленому дослідженні (DoRIS) [71], 930 дівчат віком 9–14 років рандомізовано для отримання 1, 2 або 3 доз двовалентної (*Цервариксу*) або дев'ятивалентної (*Гардасилу-9*) вакцини. Через 24 міс після вакцинації понад 97,5% учасників у всіх групах були серопозитивними. За допомогою імунобридінгу виявлено, що у групі єдиної дози вакцини проти ВПЛ-16/-18 рівень антитіл не поступався 2- та 3-разовому дозуванню.

У даних систематичних оглядів зафіксовано, що серопозитивність серед суб'єктів, які отримали 1 дозу, не поступається такій після 2 або більше доз [38, 72]. Серед жінок віком 18 років або молодше на момент 1-ї дози вакцини відкоригований показник зниження поширеності інфекції ВПЛ був однаковий при 3-дозовому щепленні (92%; 95% ДІ 85–96), 2-дозовому (93%; 95% ДІ 53–99) та 1-дозовому щепленні (92%; 95% ДІ 46–99) [73]. Інфекцію ВПЛ-16/-18 діагностували рідко у всіх реципієнтів вакцини незалежно від кількості отриманих доз. Однак титри антитіл були нижчими серед тих, хто отримував 1 дозу, ніж у тих, хто отримав 2 або 3 [38]. Доступні додаткові дані з обсерваційних досліджень серед частково вакцинованого населення. Дані про результати 1-дозового щеплення проти ВПЛ серед чоловіків обмежені.

ВАКЦИНАЦІЯ ІМУНОКОМПРОМЕТОВАНИХ ОСІБ ТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

У систематичному огляді та метааналізі вакцини проти ВПЛ серед людей, які живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (ЛЖВ), відмічено високу частку сероконверсії для вакцини проти різних типів ВПЛ [74], через 28 тиж після щеплення фіксували наступні пропорції серопозитивності для двовалентної (*Цервариксу*), чотиривалентної (*Гардасилу*) або дев'ятивалентної (*Гардасилу-9*) вакцини на рівні 99% (95% ДІ 95–100), 99% (95% ДІ 98–100) і 100% (95% ДІ 99–100) для ВПЛ-16 і 99% (95% ДІ 96–100), 94% (95% ДІ 91–96) і 100% (95% ДІ 99–100) для ВПЛ-18 відповідно. Серопозитивність залишалася підвищеною серед тих, хто отримав 3 дози, незважаючи на деяке зниження титрів антитіл і нижчу серопозитивність через 2–4 роки, особливо для ВПЛ-18, для реципієнтів чотиривалентної порівняно з двовалентною вакциною, а також для ВІЛ-позитивних порівняно з ВІЛ-негативними особами. У доказах встановлено користь зниження серопозитивності з часом, але вона зберігається щонайменше 2–4 роки. Докази ефективності вакцини проти ВПЛ-інфекції та пов'язаних захворювань були непереконливими через низьку якість проведених досліджень. Сероконверсію проти типів ВПЛ, що входять до складу вакцин, а також до інших типів (що не входять у вакцини) виявлено у ВІЛ-інфікованих дітей після введення вакцини проти ВПЛ за схемою з 3 доз [75, 76]. У WLWH 3 дози двовалентної вакцини (*Цервариксу*) індукували нижчу GMT, ніж у ВІЛ-неінфікованих жінок, однак швидкість сероконверсії була однаковою в обох групах [77]. У ВІЛ-інфікованих дорослих двовалентна вакцина (*Церварикс*) у 3-дозовій схемі забезпечує таку ж швидкість сероконверсії до ВПЛ-16, як і чотиривалентна вакцина (*Гардасил*), але результати GMT вищі, як і рівень сероконверсії до ВПЛ-18 [78–80].

Наразі недостатньо даних, які б свідчили про те, що титри антитіл і показники сероконверсії були нижчими серед ЛЖВ, які мали меншу кількість клітин CD4 або у яких виявляли вірусне (ВІЛ) навантаження в плазмі крові [74].

Немає опублікованих даних про імуногенність або ефективність 1- або 2-дозових схем для ЛЖВ. У попередніх результатах невеликого дослідження, у яке продовжується залучення ВІЛ-інфікованих дівчат віком 17–18, що отримують 1-кратну дозу двовалентної вакцини (*Цервариксу*), зафіксовано подібну ефективність профілактики, як і у ВІЛ-негативних дівчат у попередженні ВПЛ-інфекції через 24 міс після щеплення [81].

ПЕРЕХРЕСНИЙ ЗАХИСТ

Усі зареєстровані вакцини проти ВПЛ забезпечують високий захист проти ВПЛ-16 і -18. Дев'ятивалентна вакцина забезпечує прямий захист від типів ВПЛ підвищеного ризику: 31-го, 33-го, 45-го, 52-го і 58-го [82]. Деякі двовалентні та чотиривалентні вакцини проти ВПЛ забезпечують частковий перехресний захист від тих типів ВПЛ, які не входять до складу вакцини.

У дослідженні виявлено перехресний захист двовалентної вакцини (*Цервариксу*) проти ВПЛ-31/-33/-45 і меншою мірою проти ВПЛ-35 і -58 тривалістю до 11 років після вакцинації, навіть 1 дозою [83]. У систематичному огляді вивчено, що перехресний захист чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) був статистично значущим тільки для ВПЛ-31 [84].

Більш послідовний і вищий перехресний захист від поширеної інфекції типами 31-м, 33-м і 45-м фіксується в країнах, які запровадили щеплення двовалентною вакциною (*Цервариксом*), ніж у тих, що застосовують чотиривалентну вакцину (*Гардасил*) [58, 61]. У прямому порівнянні відповіді антитіл протягом 12 років серед фінських реципієнтів двовалентної (*Цервариксу*) або чотиривалентної (*Гардасилу*) вакцин, серопревалентність до типів ВПЛ-16, -31, -33, -52 і -58 сильно корелювала з повідомленою ефективністю вакцини лише у реципієнтів двовалентної вакцини [43]. В огляді зроблено висновок, що порівняно з прямим захистом від типів ВПЛ

у вакцинах, перехресний захист проти типів, які не містяться у вакцинні, є суперечливим та з часом зменшується [84].

Ступінь будь-якого перехресного захисту від типів ВПЛ, які не містяться у вакцинні, що можуть забезпечити більш нові двовалентні або чотиривалентні вакцини, ще невідомий, як і у випадку з дев'ятивалентною вакциною. Деяку перехресну захисну ефективність проти інфекції, що викликана типами 31-м, 33-м і 45-м, встановлено серед реципієнтів вакцини *Цеколін*, але вона не була статистично значущою [52].

ТРИВАЛІСТЬ ЗАХИСТУ

При багатодозовій схемі введення титри антитіл залишаються підвищеними принаймні 12 років для двовалентної вакцини (*Цервариксу*) [43, 83, 85] та чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*), та щонайменше до 6 років для останньої зареєстрованої дев'ятивалентної вакцини [86]. Для двовалентної вакцини (*Цервариксу*) ефективність вакцини (ЕВ) проти інфекції, спричиненої ВПЛ-16 або -18, залишалася високою протягом 11,3 року спостереження і не змінювалася залежно від кількості доз [83]. ЕВ проти поширеної інфекції ВПЛ-16 або -18 становила 80% (95% ДІ 71–87) для 3 доз, 84% (95% ДІ 20–99) для 2 доз та 82% (95% ДІ 40–97) для одноразової дози. Серопозитивність до ВПЛ-16 або -18 не знизилася між 4 та 11 роками дослідження незалежно від кількості введених доз, хоча титри після 1 дози були статистично значуще нижчими, ніж після 2 або 3 доз [83]. У ретельному аналізі РКД, в якому порівнювали 3-дозову схему двовалентної вакцини (*Цервариксу*) з активним контролем (вакцина проти гепатиту А) у жінок віком 18–25 років, при оцінці ЕВ проти інфекцій ВПЛ-16/-18 результати були подібними для одноразового режиму введення і багатодозової схеми. Зафіксовано, що антитіла до ВПЛ-16/-18 зберігаються на рівні, що в кілька разів перевищує природну інфекцію до 11 років у всіх учасників, зокрема тих, що отримали єдину дозу. Постійний захист від цервікальної неоплазії високого ступеня (high grade), а також неоплазії піхви та вульви відмічали щонайменше 10 років після 3-дозового щеплення серед жінок — учасниць дослідження [54, 55, 87]. У *post-hoc* аналізі великого багатоцентрового проспективного когортного дослідження [88], в якому порівнювали схеми введення 1, 2 і 3 доз чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) у жінок віком 10–18 років, ЕВ проти інфекцій ВПЛ-16/-18 була високою (>90%) щонайменше 10 років після вакцинації для всіх схем. За період 10-річного спостереження реципієнтів з 3-дозовим введенням чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) не зафіксовано жодного випадку захворювань шийки матки чи статевих органів, що були б пов'язані з типами ВПЛ-6, -11, -16 або -18 [89]. Для дев'ятивалентної вакцини доведено ефективність 3-дозової схеми введення проти розвитку новоутворень шийки матки, вульви та піхви в період до 6 років після вакцинації [86]. Подібні рівні захисту від аногенітальної ВПЛ-інфекції та захворювань, пов'язаних із тими типами ВПЛ, що містяться у вакцинні, зафіксовані серед чоловіків у термін дослідження впродовж 10 років після отримання 3 доз чотиривалентної вакцини (*Гардасилу*) [90].

Немає доказів того, що бустерна доза через кілька років після первинної вакцинації проти ВПЛ є необхідною. Однак дані продовжують оцінювати [91].

БЕЗПЕКА ВАКЦИНИ

З моменту реєстрації 1-ї вакцини проти ВПЛ у 2006 р. були застосовані понад 500 млн доз ВПЛ-вакцини. На сьогодні післяреєстраційний нагляд не виявив серйозних проблем з безпекою, за винятком рідкісних випадків анафілаксії. Безпека вакцини проти ВПЛ регулярно перевіряється Глобальним консультативним комітетом із безпеки вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety — GACVS), який не виявив жодних проблем щодо безпеки. А з даних усіх джерел продовжується підтвердження безпекового профілю вакцин проти ВПЛ, які зараз застосовують у всьому світі [91, 92].

МІСЦЕВІ РЕАКЦІЇ

Загалом місцеві побічні ефекти зареєстровано у 39–87% реципієнтів двовалентної або чотиривалентної вакцини проти ВПЛ. Серед чоловіків і жінок різного віку, які були щеплені проти ВПЛ, реакції в місці ін'єкції включали біль (35–88%), почервоніння (5–40%) і набряк (4–35%). Про сильний біль (спонтанний або такий, що перешкоджає нормальній активності) повідомили близько 6% вакцинованих. Двовалентна вакцина (*Церварикс*) може призвести до частіших і серйозніших наслідків у місці ін'єкції, ніж чотиривалентна вакцина (*Гардасил*) (відносний ризик (Relative risk — RR) 1,26; 95% ДІ 1,19–1,33). Суб'єкти, які отримали дев'ятивалентну вакцину (*Гардасил-9*), повідомляли про біль і набряк дещо частіше, ніж ті, хто отримали чотиривалентну вакцину (*Гардасил*) (RR 1,06–1,39). Чоловіки рідше повідомляли про розвиток побічних ефектів у місці ін'єкції, ніж жінки [91].

СИСТЕМНІ РЕАКЦІЇ

Системні побічні явища легкого ступеня, імовірно пов'язані з щепленням, включали головний біль, запаморочення, міалгію, артралгію та шлунково-кишкові симптоми (нудоту, блювання, біль у животі). Повідомлялося про системні реакції серед 69, 49 і 55% реципієнтів двовалентних (*Церварикс*, *Цеколін*) і чотиривалентної вакцин (*Гардасил*) відповідно [93]. Загалом різниця невелика або взагалі відсутня в частоті розвитку системних побічних явищ між дев'ятивалентною (*Гардасил-9*) і чотиривалентною (*Гардасил*) вакцинами [94]. Згідно з даними постмаркетингового нагляду про системні реакції повідомляли як про загалом легкі. Як і для багатьох інших вакцин, надходила інформація про розвиток синкопе після вакцинації, але його можна звести до мінімуму і взагалі можливо уникнути за допомогою відповідної підготовки [95].

Під час передреєстраційних досліджень тяжких форм побічних ефектів, пов'язаних із вакцинацією, не виявлено як для чотиривалентної (*Гардасилу*), так і для двовалентної вакцини (*Цервариксу*) [96]. Для дев'ятивалентної вакцини рівень тяжких побічних ефектів, пов'язаних з нею, становив <0,1% [97]. А в систематичному огляді досліджень щодо безпеки ВПЛ-вакцин не зафіксовано різниці між реципієнтами двовалентних (*Цервариксу* і *Цеколіну*), чотиривалентної (*Гардасилу*) і дев'ятивалентної (*Гардасилу-9*) вакцин щодо розвитку тяжких побічних явищ або нових хронічних захворювань, зокрема аутоімунних захворювань, що розвинулися вперше [93].

Хоча були відомості про низку випадків нових хронічних захворювань, що розвивалися після вакцинації, зокрема аутоімунні захворювання, добре проведені популяційні дослідження нагляду за безпекою після реєстрації не встановили зв'язку між вакциною проти ВПЛ та цими випадками. У даних доведено, що вакцина проти ВПЛ не підвищує ризик розвитку синдрому Гієна — Барре, паралічу Бела, комплексного регіонального больового синдрому (Complex regional pain syndrome — CRPS) або синдрому постуральної ортостатичної тахікардії (Postural orthostatic tachycardia syndrome — POTS) [98, 99]. Так само не зафіксовано жодного зв'язку між вакциною проти ВПЛ та безпліддям [100].

ДІТИ МОЛОДШОГО ВІКУ

Існує обмежена кількість даних про безпеку вакцинації дітей віком до 9 років, однак у РКД 2-дозове введення двовалентної вакцини (*Цервариксу*) у дівчат 4–6 років також мало прийнятний профіль безпеки, створювало високу та стійку імунологічну відповідь протягом 30 міс спостереження [101].

ВІЛ-ІНФІКОВАНІ ОСОБИ

Дані про застосування вакцин проти ВПЛ за 3-дозовою схемою введення у ВПЛ-інфікованих жінок [102, 103], чоловіків [104] та дітей (віком 7–12 років) [105] заспокоюють з точки зору безпеки, з невеликою кількістю тяжких форм побічних явищ [106].

ВАГІТНІСТЬ ТА ГРУДНЕ ВИГОДОВУВАННЯ

Вакцини проти ВПЛ не рекомендовані до застосування серед вагітних жінок, однак у 16 РКД, зокрема в дослідженні із залученням понад 25 000 учасників, не виявлено особливих проблем з перебігом вагітності, спонтанними абортами, викиднями, мертвородженням або порушенням розвитку плода [93, 107]. Вакцини проти ВПЛ, що вводять жінкам, які вигодовують грудьми, не впливають на безпеку грудного вигодовування ані матерів, ані немовлят.

ПАРАЛЕЛЬНЕ ВВЕДЕННЯ ІЗ ІНШИМИ ВАКЦИНАМИ

Відповідно до реєстраційних показань [36] специфічні вакцини проти ВПЛ можна вводити одночасно з іншими, такими як вакцини проти дифтерії (d), правця (T) і безклітинного кашлюку (ра), без клінічно значущого впливу на реакцію антитіл на будь-який з компонентів будь-якої вакцини. У систематичному огляді РКД [108] зроблено висновок, що імунна відповідь була не гіршою при застосуванні двовалентних та чотиривалентних вакцин проти ВПЛ (*Цервариксу*, *Гардасилу*), якщо їх вводили разом з іншими вакцинами, зокрема менінгококовою кон'югованою вакциною. Також не виявлено підвищення частоти розвитку побічних реакцій на щеплення, зокрема місцевих та системних побічних явищ, пов'язаних з паралельним введенням. Також доступні дані про паралельне введення дев'ятивалентної вакцини [109]. При паралельному введенні з вакциною проти гепатиту В GMT поверхневих антитіл гепатиту В були значно нижчими, але клінічна значущість цього дослідження невідома [110].

ПОПУЛЯРИЗАЦІЯ ВАКЦИНАЦІЇ НА РЯДУ З ІНШИМИ ПРЕВЕНТИВНИМИ ЗАХОДАМИ

Вакцини проти ВПЛ слід вводити як частину координованої комплексної стратегії запобігання розвитку новоутворень шийки матки та інших захворювань, які викликає ВПЛ. Ця стратегія має включати просвітницьку діяльність щодо поведінки, направленої на зниження ризиків інфікування ВПЛ та інформування про скринінг, діагностику та терапію передракових новоутворень, раку та факторів ризику. Доступ до якісних послуг скринінгу та лікування має покращуватися. Вакцинація проти ВПЛ є первинною профілактичною мірою і не віднімає потребу в скринінгу пізніше, оскільки наявні вакцини не захищають від усіх типів ВПЛ підвищеного ризику і матимуть обмежений вплив на захворювання у невакцинованих жінок і тих, хто був щеплений у більш старшому віці. Має бути оцінена можливість щодо запровадження вакцинації проти ВПЛ паралельно з іншими медичними заходами, що орієнтовані на підлітків у шкільних програмах охорони здоров'я або службах охорони здоров'я підлітків [111, 112]. Проте не слід відкладати впровадження щеплення проти ВПЛ, якщо інші додаткові втручання не можуть бути впроваджені одночасно. Потреби в проведеному скринінгу на ВПЛ або ВІЛ-інфекцію перед вакцинацією проти ВПЛ немає.

ПРІОРИТЕТИ В ДОСЛІДЖЕННЯХ

Є потреба в подальших дослідженнях щодо довгострокової імуногенності, ефективності та тривалості захисту 1-дозових схем щеплення проти ВПЛ у: 1) дівчат 9–14 років; 2) хлопців; 3) жінок та чоловіків старшого віку; 4) дітей віком до 9 років.

У якості пріоритету потрібне виявлення доказів щодо імунної відповіді та ефективності схем знижених доз у імуносупрессивних осіб та ВІЛ-інфікованих, зокрема тих, хто отримав одну дозу щеплення проти ВПЛ до сероконверсії ВІЛ.

Мають бути впроваджені дослідження, спрямовані на ідентифікацію стратегій для покращення та підтримки застосування вакцини проти ВПЛ, особливо у осіб з груп підвищеного ризику. Слід брати до уваги обраний графік, а також ширший контекст посилення ролі вакцинації протягом усього життя, загальної первинної медико-санітарної допомоги підліткам та скринінг раку шийки матки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Bosch, F. X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C. J. L. M., & Shah, K. V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), 244–265. doi.org/10.1136/jcp.55.4.244.
- HPV reference clones – International Human Papillomavirus Reference Center. (n.d.). www.hpvcenter.se/human_reference_clones.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). Biological agents. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, 100(Pt B), 1–441. PMID: 23189750; PMCID: PMC4781184.
- Demarco, M., Hyun, N., Carter-Pokras, O., Raine-Bennett, T. R., Cheung, L., Chen, X., ... Schiffman, M. (2020). A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*, 22, 100293. doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100293.
- Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789–1799. doi.org/10.1086/657321.
- Insinga, R. P., Dasbach, E. J., Elbasha, E. H., Liaw, K. L., & Barr, E. (2007). Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2(1). doi.org/10.1186/1750-9378-2-15.
- Vardas, E., Giuliano, A. R., Goldstone, S., Palefsky, J. M., Moreira, E. D., Penny, M. E., ... Guris, D. (2011). External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *Journal of Infectious Diseases*, 203(1), 58–65. doi.org/10.1093/infdis/jiq015.
- Olesen, T. B., Munk, C., Christensen, J., Andersen, K. K., & Kjaer, S. K. (2014). Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, 90(6), 455–462. doi.org/10.1136/sextrans-2013-051456.
- Smith, J. S., Gilbert, P. A., Melendy, A., Rana, R. K., & Pimenta, J. M. (2011). Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *Journal of Adolescent Health*, 48(6), 540–552. doi.org/10.1016/j.jadohealth.2011.03.010.
- Okoye, J. O., Ofole, C. A., Adeleke, O. K., & Obioma, O. (2021). Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiology and Health*, 43, e2021039. doi.org/10.4178/epih.e2021039.
- Bogale, A. L., Belay, N. B., Medhin, G., & Ali, J. H. (2020). Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology Journal*, 17(1). doi.org/10.1186/s12985-020-01448-1.
- Clifford, G. M., Tully, S., & Franceschi, S. (2017). Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 64(9), 1228–1235. doi.org/10.1093/cid/cix135.
- Kelly, H., Weiss, H. A., Benavente, Y., de Sanjose, S., Mayaud, P., Qiao, ... Hoffman, R. (2018). Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*, 5(1), e45–e58. doi.org/10.1016/s2352-3018(17)30149-2.
- Farahmand, M., Monavari, S. H., & Tavakoli, A. (2021). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 31(6). doi.org/10.1002/rmv.2219.
- Marra, E., Lin, C., & Clifford, G. M. (2018). Type-Specific Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Men, According to Sexual Preference and HIV Status: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 219(4), 590–598. doi.org/10.1093/infdis/jiy556.
- Wei, F., Gaisa, M. M., D'Souza, G., Xia, N., Giuliano, A. R., Hawes, S. E., ... Clifford, G. M. (2021). Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *The Lancet HIV*, 8(9), e531–e543. doi.org/10.1016/s2352-3018(21)00108-9.
- Anogenital Human Papillomavirus in Sexually Abused and Nonabused Children: A Multicenter Study. (2011). *Pediatrics*. doi.org/10.1542/peds.2010-2247d.
- Awasthi, S., Ornelas, J., Armstrong, A., Johnson, J. A., & Eisen, D. B. (2021). Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology*, 38(4), 842–850. doi.org/10.1111/pde.14650.
- Wingood, G. M., Seth, P., DiClemente, R. J., & Robinson, L. S. (2009). Association of Sexual Abuse With Incident High-Risk Human Papillomavirus Infection Among Young African-American Women. *Sexually Transmitted Diseases*, 36(12), 784–786. doi.org/10.1097/olq.0b013e3181b3567e.
- de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e180–e190. doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. doi.org/10.3322/caac.21660.
- de Sanjosé, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., ... Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1048–1056. doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70230-8.
- Serrano, B., de Sanjosé, S., Tous, S., Quirós, B., Muñoz, N., Bosch, X., & Alemany, L. (2015). Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *European Journal of Cancer*, 51(13), 1732–1741. doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.001.
- Ibrahim Khalil, A., Mpunga, T., Wei, F., Baussano, I., de Martel, C., Bray, F., ... Clifford, G. M. (2021). Age-specific burden of cervical cancer associated with HIV: A global analysis with a focus on sub-Saharan Africa. *International Journal of Cancer*, 150(5), 761–772. doi.org/10.1002/ijc.33841.
- Cancer Today (n.d.). gco.iarc.fr/today/en.
- Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., & Kothari, S. (2013). Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 13(1). doi.org/10.1186/1471-2334-13-39.
- Prabhu, M., & Eckert, L. O. (2016). Development of World Health Organization (WHO) recommendations for appropriate clinical trial endpoints for next-generation Human Papillomavirus (HPV) vaccines. *Papillomavirus Research*, 2, 185–189. doi.org/10.1016/j.pvr.2016.10.002.
- Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A. S. V., ... Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health*, 9(2), e161–e169. doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30459-9.

29. Stelzel, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A. S. V., ... Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health*, 9(2), e161–e169. doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30459-9.
30. Benedict, J. J., & Derkey, C. S. (2010). Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6(2), 340–345. doi.org/10.1002/lio2.545.
31. Stanley, M. A. (2012). Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 215–222. doi.org/10.1128/cmr.05028-11.
32. Giuliano, A. R., Viscidi, R., Torres, B. N., Ingles, D. J., Sudenga, S. L., Villa, L. L., ... Lazcano-Ponce, E. (2015). Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Research*, 1, 109–115. doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.007.
33. Stanley, M. A., & Sterling, J. C. (2014). Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr. Probl. Dermatol.*, 45, 58–74. doi: 10.1159/000355964.
34. Human Papillomavirus World Health Organization (2007). books.google.ie/books?id=0L5bPEEQ7KfKc&printsec=frontcover&dq=Human+Papillomaviruses&hl=&cd=1&source=gbs_api. (n.d.). Cervical Cancer Screening. publications.iarc.fr/604.
35. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention (2021). www.who.int/publications/i/item/9789240030824.
36. List of Prequalified Vaccines. WHO – Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) (n.d.). extranet.who.int/prequal/vaccines/list-prequalified-vaccines.
37. Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine (n.d.). immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR.
38. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. *Cochrane Response March 2022*, accessed November 2022.
39. Tpw, J. G., Phipps, R. P., & Mandel, T. E. (1980). The Maintenance and Regulation of the Humoral Immune Response: Persisting Antigen and the Role of Follicular Antigen-Binding Dendritic Cells as Accessory Cells. *Immunological Reviews*, 53(1), 175–201. doi.org/10.1111/j.1600-065x.1980.tb01044.x.
40. Man, I., Vänskä, S., Lehtinen, M., & Bogaards, J. A. (2020). Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell? *The Journal of Infectious Diseases*. doi.org/10.1093/infdis/jiaa032.
41. Schiller, J. T., Castellsagué, X., & Garland, S. M. (2012). A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine*, 30, F123–F138. doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
42. Kjaer, S. K., Nygård, M., Sundström, K., Dillner, J., Tryggvadottir, L., Munk, C., ... Saah, A. (2020). Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*, 23, 100401. doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401.
43. Mariz, F. C., Gray, P., Bender, N., Eriksson, T., Kann, H., Apter, D., ... Lehtinen, M. (2021). Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(10), 1458–1468. doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30873-2.
44. Einstein, M. H., Takacs, P., Chatterjee, A., Sperling, R. S., Chakhtoura, N., Blatter, M. M., ... Dubin, G. (2014). 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(12), 3435–3445. doi.org/10.4161/hv.36121.
45. D'Ardario, M., Scott, P., Redmond, S., & Low N. (2014). 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 Geneva: WHO 2014.
46. Grading of scientific evidence. Table II: Immunogenicity of 2 vs 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Geneva: World Health Organization, accessed August 2022.
47. Dobson, S. R. M., McNeil, S., Dionne, M., Dawar, M., Ogilvie, G., Kraijden, M., ... Young, E. (2013). Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. *JAMA*, 309(17), 1793. doi.org/10.1001/jama.2013.1625.
48. Romanowski, B., Schwarz, T. F., Ferguson, L., Peters, K., Dionne, M., Behre, U., ... Struyf, F. (2015). 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*, 12(1), 20–29. doi.org/10.1080/216245515.2015.1065363.
49. Iversen, O. E., Miranda, M. J., Ulied, A., Soerdal, T., Lazarus, E., Chokephaibulkit, K., ... Luxembourg, A. (2016). Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*, 316(22), 2411. doi.org/10.1001/jama.2016.17615.
50. Puthanakit, T., Huang, L. M., Chiu, C. H., Tang, R. B., Schwarz, T. F., Esposito, S., ... Struyf, F. (2016). 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. *Journal of Infectious Diseases*, 214(4), 525–536. doi.org/10.1093/infdis/jiw036.
51. Arbyn, M., Xu, L., Simoons, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3.
52. Zaman, K., Schuid, A. E., Adjei, S., Antony, K., Aponte, J. J., Buabeng, P. B., ... Agbenyega, T. (2024). Safety and immunogenicity of Inovax bivalent human papillomavirus vaccine in girls 9–14 years of age: Interim analysis from a phase 3 clinical trial. *Vaccine*. doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.02.077.
53. Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., ... Haupt, R. M. (2009). 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 Prevention Research*, 2(10), 868–878. doi.org/10.1158/1940-6207.ccrp-09-0031.
54. Xu, L., Selk, A., Garland, S. M., Bogliatto, F., Kyrgiou, M., Weyers, S., & Arbyn, M. (2019). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Review of Vaccines*, 18(11), 1157–1166. doi.org/10.1080/14760584.2019.1692658.
55. Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., Jaisamrarn, U., Garland, S. M., Castellsagué, X., ... Dubin, G. (2012). 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. *The Lancet Oncology*, 13(1), 89–99. doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70286-8.
56. Hildesheim, A., Wacholder, S., Cateau, G., Struyf, F., Dubin, G., & Herrero, R. (2014). 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*, 32(39), 5087–5097. doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.038.
57. Lang Kuhs, K. A., Porras, C., Schiller, J. T., Rodriguez, A. C., Schiffman, M., Gonzalez, P., ... van Doorn, L. J. (2014). Effect of Different Human Papillomavirus Serological and DNA Criteria on Vaccine Efficacy Estimates. *American Journal of Epidemiology*, 180(6), 599–607. doi.org/10.1093/aje/kwu168.
58. Bergman, H., Buckley, B. S., Villanueva, G., Petkovic, J., Garrity, C., Lutje, V., ... Henschke, N. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). doi.org/10.1002/14651858.cd013479.
59. Drolet, M., Bénard, L., Pérez, N., & Brisson, M. (2019). Population Level-Impact and Herd Effects Following the Introduction of Human Papillomavirus Vaccination Programmes: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 74(10), 590–592. doi.org/10.1097/ogx.0000000000000724.
60. Rosenblum, H. G., Lewis, R. M., Gargano, J. W., Querec, T. D., Unger, E. R., & Markowitz, L. E. (2021). Declines in Prevalence of Human Papillomavirus Vaccine-Type Infection Among Females after Introduction of Vaccine — United States, 2003–2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(12), 415–420. doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a2.
61. Tabrizi, S. N., Brotherton, J. M. L., Kaldor, J. M., Skinner, S. R., Liu, B., Bateson, D., ... Garland, S. M. (2014). Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(10), 958–966. doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70841-2.
62. Palmer, T., Wallace, L., Pollock, K. G., Cuschieri, K., Robertson, C., Kavanagh, K., & Cruickshank, M. (2019). Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 11161. doi.org/10.1136/bmj.11161.
63. Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., ... Sparén, P. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(14), 1340–1348. doi.org/10.1056/nejmoa1917338.
64. Falcaro, M., Castañon, A., Ndlela, B., Checchi, M., Soldan, K., ... Sasieni, P. (2021). The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet*, 398(10316), 2084–2092. doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02178-4.
65. McCormack, P. L. (2014). 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*, 74(11), 1253–1283. doi.org/10.1007/s40265-014-0255-z.
66. Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Geneva: World Health Organization (2022) [Онлайн]. Available: cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=c166642_2
67. Bollerup, S., Baldur-Felskov, B., Blomberg, M., Baandrup, L., Dehlen-dorff, C., & Kjaer, S. K. (2016). Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sexually Transmitted Diseases*, 43(4), 238–242. doi.org/10.1097/olq.0000000000000418.
68. Ali, H., Donovan, B., Wand, H., Read, T. R. H., Regan, D. G., Grulich, A. E., ... Guy, R. J. (2013). Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 346(1), f2032–f2032. doi.org/10.1136/bmj.f2032.
69. Herrero, R., Quint, W., Hildesheim, A., Gonzalez, P., Struijk, L., Katki, ... Kreimer, A. R. (2013). Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS ONE*, 8(7), e68329. doi.org/10.1371/journal.pone.0068329.
70. Barnabas, R. V., Brown, E. R., Onono, M. A., Bukusi, E. A., Njoroge, B., Winer, R. L., ... Mugo, N. (2022). Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evidence*, 1(5). doi.org/10.1056/evidoa2100056.
71. Watson-Jones, D., Changalucha, J., Whitworth, H., Pinto, L., Mutani, P., Indangasi, J., ... Baisley, K. (2022). Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Global Health*, 10(10), e1473–e1484. doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00309-6.
72. Whitworth, H. S., Gallagher, K. E., Howard, N., Mounier-Jack, S., Mbwani, G., Kreimer, A. R., ... Watson-Jones, D. (2020). Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*, 38(6), 1302–1314. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017.
73. Review of the current published evidence for single-dose HPV vaccination. (n.d.). PATH. www.path.org/our-impact/resources/review-current-published-evidence-single-dose-hpv-vaccination.
74. Staaedegaard, L., Rønn, M. M., Soni, N., Bellerose, M. E., Bloem, P., Brisson, ... Boily, M. C. (2022). Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 52, 101585. doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101585.
75. Levin, M. J., Moscicki, A. B., Song, L. Y., Fenton, T., Meyer, W. A., Read, J. S., ... Weinberg, A. (2010). Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55(2), 197–204. doi.org/10.1097/qai.0b013e3181de8d26.
76. Weinberg, A., Song, L. Y., Saah, A., Brown, M., Moscicki, A. B., ... Levin, M. J. (2012). Humoral, Mucosal, and Cell-Mediated Immunity Against Vaccine and Nonvaccine Genotypes After Administration of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine to HIV-Infected Children. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(8), 1309–1318. doi.org/10.1093/infdis/jis489.
77. Denny, L., Hendricks, B., Gordon, C., Thomas, F., Hezareh, M., Dobbelaere, K., ... Descamps, D. (2013). Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine*, 31(48), 5745–5753. doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.032.
78. Toft, L., Storgaard, M., Müller, M., Sehr, P., Bonde, J., Tolstrup, M., ... Sogaard, O. S. (2013). Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Infectious Diseases*, 209(8), 1165–1173. doi.org/10.1093/infdis/jit657.
79. Faust, H., Toft, L., Sehr, P., Müller, M., Bonde, J., Forslund, O., ... Dillner, J. (2016). Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-

positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine*, 34(13), 1559–1565. doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.019.

80. WHO Grading of scientific evidence — table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at: terrace.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_rct.pdf.

81. Machalek, D., Rees, H., Chikandiwa, A., Munthali, R., Travill, D., Mbulawa, Z., ... Kaldor, J. (2022). Impact of one and two human papillomavirus (HPV) vaccine doses on community-level HPV prevalence in South African adolescent girls: study protocol and rationale for a pragmatic before-after design. *BMJ Open*, 12(2), e059968. doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059968.

82. Malagón, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J., & Brisson, M. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(10), 781–789. doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70187-1.

83. Kreimer, A. R., Sampson, J. N., Porras, C., Schiller, J. T., Kemp, T., Herrero, R., ... Pinto, L. A. (2020). Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(10), 1038–1046. doi.org/10.1093/jnci/djaa011.

84. Brown, D. R., Joura, E. A., Yen, G. P., Kothari, S., Luxembourg, A., Saah, A., ... Stanley, M. (2021). Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine*, 39(16), 2224–2236. doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.076.

85. Schwarz, T. F., Huang, L. M., Valencia, A., Panzer, F., Chiu, C. H., Decreux, A., ... Struyf, F. (2019). A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10–14 years. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(7–8), 1970–1979. doi.org/10.1080/21645515.2019.1625644.

86. Kjaer, S. K., Nygård, M., Sundström, K., Munk, C., Berger, S., Dzabic, M., ... Luxembourg, A. (2020). Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(4), 943–949. doi.org/10.1080/21645515.2020.1839292.

87. Kjaer, S. K., Nygård, M., Dillner, J., Broke Marshall, J., Radley, D., Li, M., ... & Saah, A. J. (2017). A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical Infectious Diseases*, 66(3), 339–345. doi.org/10.1093/cid/cix797.

88. Basu, P., Malvi, S. G., Joshi, S., Bhatla, N., Muwonge, R., Lucas, E., ... Sankaranarayanan, R. (2021). Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 22(11), 1518–1529. doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00453-8.

89. Das, R. (2016). Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Gardasil™ in Pre-Adolescents and Adolescents — 10 Years of Follow-Up. *Journal of Adolescent Health*, 58(2), S10. doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.10.035.

90. Goldstone, S. E., Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Lazcano-Ponce, E., Penny, M. E., Cabello, R., ... Saah, A. (2022). Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(3), 413–425. doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00327-3.

91. Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Geneva: World Health Organization (2022). Available: [cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvpv\)/hvpv-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_1](http://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvpv)/hvpv-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_1).

92. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. Geneva: World Health Organization (2022). [Онлайн]. Available: www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety.

93. Henschke, N., Bergman, H., Villanueva, G., Loke, Y. K., Golder, S. P., Crosbie, E. J., ... Morrison, J. (2022). Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(5). doi.org/10.1002/14651858.cd015363.

94. Einstein, M. H., Baron, M., Levin, M. J., Chatterjee, A., Fox, B., Scholar, S., ... Dubin, G. (2011). Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. *Human Vaccines*, 7(12), 1343–1358. doi.org/10.4161/hv.7.12.18281.

95. Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. Geneva: World Health Organization (2022). Available: www.who.int/publications/i/item/9789241515948.

96. Safety of HPV vaccination in adolescent girls. Geneva: World Health Organization (2022). Available: [cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvpv\)/hvpv-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2](http://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvpv)/hvpv-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2).

97. Moreira, E. D., Block, S. L., Ferris, D., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., Joura, E. A., ... Luxembourg, A. (2016). Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*, 138(2). doi.org/10.1542/peds.2015-4387.

98. Andrews, N., Stowe, J., & Miller, E. (2017). No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*, 35(13), 1729–1732. doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076.

99. Angelo, M., Zima, J., Tavares Da Silva, F., Baril, L., & Arellano, F. (2014). Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(5), 456–465. doi.org/10.1002/pds.3593.

100. Infertility. (n.d.). www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/infertility.

101. Lin, L., Macias Parra, M., Sierra, V. Y., Salas Cespedes, A., Granados, M. A., ... Struyf, F. (2019). Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human

Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(10), 1061–1067. doi.org/10.1097/inf.0000000000002437.

102. Kojic, E. M., Kang, M., Cespedes, M. S., Umbleja, T., Godfrey, C., Allen, R. T., ... Cu-Uvin, S. (2014). Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clinical Infectious Diseases*, 59(1), 127–135. doi.org/10.1093/cid/ciu238.

103. Kahn, J. A., Xu, J., Kapogiannis, B. G., Rudy, B., Gonin, R., ... Squires, K. E. (2013). Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 735–744. doi.org/10.1093/cid/cit319.

104. Wilkin, T., Lee, J., Lensing, S., Stier, E., Goldstone, S., Berry, J., ... Palefsky, J. (2010). Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(8), 1246–1253. doi.org/10.1086/656320.

105. Levin, M. J., Moscicki, A. B., Song, L. Y., Fenton, T., Meyer, W. A., ... Weinberg, A. (2010). Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55(2), 197–204. doi.org/10.1097/qa.0b013e3181de8d26.

106. Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Geneva: World Health Organization (2022). Available: [cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvpv\)/hvpv-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2](http://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvpv)/hvpv-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2).

107. Scheller, N. M., Pasternak, B., Mølgaard-Nielsen, D., Svanström, H., & Hviid, A. (2017). Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 376(13), 1223–1233. doi.org/10.1056/nejmoa1612296.

108. Noronha, A. S., Markowitz, L. E., & Dunne, E. F. (2014). Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*, 32(23), 2670–2674. doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.037.

109. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines (2015). *Pediatrics*, 136(3), X17–X17. doi.org/10.1542/peds.2014-4199d.

110. Options for linking health interventions for adolescents with HPV vaccination. Geneva: World Health Organization (2014). Available: www.who.int/publications/m/item/options-for-linking-health-interventions-for-adolescents-with-hpv-vaccination.

111. Guideline on school health services. Geneva: World Health Organization (2021). www.who.int/publications/i/item/9789240029392.

112. Palmer, T., Wallace, L., Pollock, K. G., Cuschieri, K., Robertson, C., Kavanagh, K., & Cruickshank, M. (2019). Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 11161. doi.org/10.1136/bmj.11161.

Vaccination as a primary prophylaxis against tumors caused by HPV

V.V. Patsko, O.V. Efimenko, A.V. Lukashenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. Human papillomavirus (HPV) is one of the most spread infections of reproductive system that causes many diseases among males and females such as pre-cancerous lesions which can transform into cancer. In women and men persistent infection with oncogenic types of HPV can lead to genital cancers, head and neck cancers, pharynx tumors and also causes genital warts and respiratory papillomatosis. Vaccination against HPV is highly effective method of prevention of the infection and as a result — primary prophylaxis of cancer. The aim of this work is to introduce doctors and patients to importance of vaccination against HPV. And also to show safety and efficacy profile of this method of prevention of some malignant tumors. This article includes review of newest literature and trials in the field of HPV vaccination as a method of prevention of benign and malignant tumors caused by this virus.

Key words: human papillomavirus; vaccination; cervical cancer; cancer prevention.

Адреса для листування:

Пацко Вероніка Володимирівна

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: veronika.patsko@unci.org.ua

Correspondence:

Veronika Patsko

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: veronika.patsko@unci.org.ua