

**Роль вакцинопрофилактики
инфицирования ВПЧ в клинических
рекомендациях «цервикальная
интраэпителиальная неоплазия, эрозия и
эктропион шейки матки»**

**Качалина О.В., д.м.н., профессор кафедры
акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ
2020**

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD, ФОРТ.

Данная презентация поддерживается компанией ФОРТ

«Информация предоставлена в качестве информационной и обучающей поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании ФОРТ (ООО «ФОРТ», Россия).

ФОРТ не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

- Приказ от 13 марта 2019 г. N 124н “Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения”
- Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака"

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

Порядок обновления клинических рекомендаций:

- Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами. Комментарии, полученные от экспертов, систематизируются и обсуждаются членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации или причины отказа от внесения изменений регистрируются
- Предварительная версия рекомендаций выставляется для обсуждения на сайте ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций
- Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами рабочей группы
- Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- **Эктропион шейки матки** - выворот слизистой оболочки цервикального канала шейки матки на эктоцервикс
- **Врожденный эктропион шейки матки** - это смещение границ цилиндрического эпителия эндоцервикса за пределы наружного зева на влагалищную часть шейки матки у женщин молодого возраста (не имевших беременностей и родов)
- **Приобретенный (посттравматический) эктропион** образуется в результате повреждений шейки матки, которые не были устранены или неправильно восстановлены после родов
- Иногда к развитию эктропиона приводят травмы шейки матки во время искусственного прерывания беременности на поздних сроках гестации
- Разрыв и последующее рубцевание мышечных волокон сопровождаются нарушением микроциркуляции, иннервации и трофики тканевых структур цервикального канала, что приводит к его деформации - «зиянию» наружного зева и вывороту эндоцервикса

Определение группы заболеваний или состояний

- **Эрозия шейки матки (истинная)** - нарушение целостности (дефект) слизистой оболочки, выстилающей влагалищную часть шейки матки
- **Истинная эрозия** возникает вследствие травматического воздействия на эпителий шейки матки механических, термических, химических факторов (аборты, диагностические выскабливания, грубый половой контакт, инородные предметы во влагалище, применение тампонов, некоторых лекарственных препаратов в форме свечей и вагинальных таблеток)
- На возникновение истинной эрозии шейки матки могут оказывать влияние ИППП, длительное хроническое воспаление, гормональные нарушения, снижение иммунитета
- **Эрозия и эктропион шейки матки не являются предраковыми заболеваниями и при отсутствии вируса папилломы человека ВПЧ не озлокачиваются**

Определение группы заболеваний или состояний

С позиции профилактики рака шейки матки (РШМ) интерес представляют только:

- **цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН)** - группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия
- **Гистологическая градация тяжести поражения** зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте – его стратификации
- **ЦИН I** — недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта
- **ЦИН II** — незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия
- **ЦИН III** (включают тяжелую дисплазию и преинвазивный рак) — незрелые аномальные клетки занимают более чем две трети толщины эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует

Главным этиологическим фактором развития рака шейки матки является **вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы**

Согласно клинико-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий, **ВПЧ ВКР поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки** под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах

Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток

Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межклеточных пространствах, окруженных сосудистой сетью

Возможно сосуществование разных степеней CIN у одной пациентки

Ежегодно в мире регистрируется более 750 тысяч новых случаев ВПЧ-ассоциированных раков

Нозология	в мире ¹		в России ²	
	Новых случаев, n	Летальных исходов, n	Новых случаев, n	Летальных исходов, n
Рак шейки матки	527 624	265 672	15 342	7 371
Рак гортани	142 387	96 090	4 104	3 015
Рак анального канала	27 000	-	-	-
Рак вульвы	27 000	-	-	-
Рак полового члена	22 000	-	-	-
Рак влагалища	13 000	-	-	-

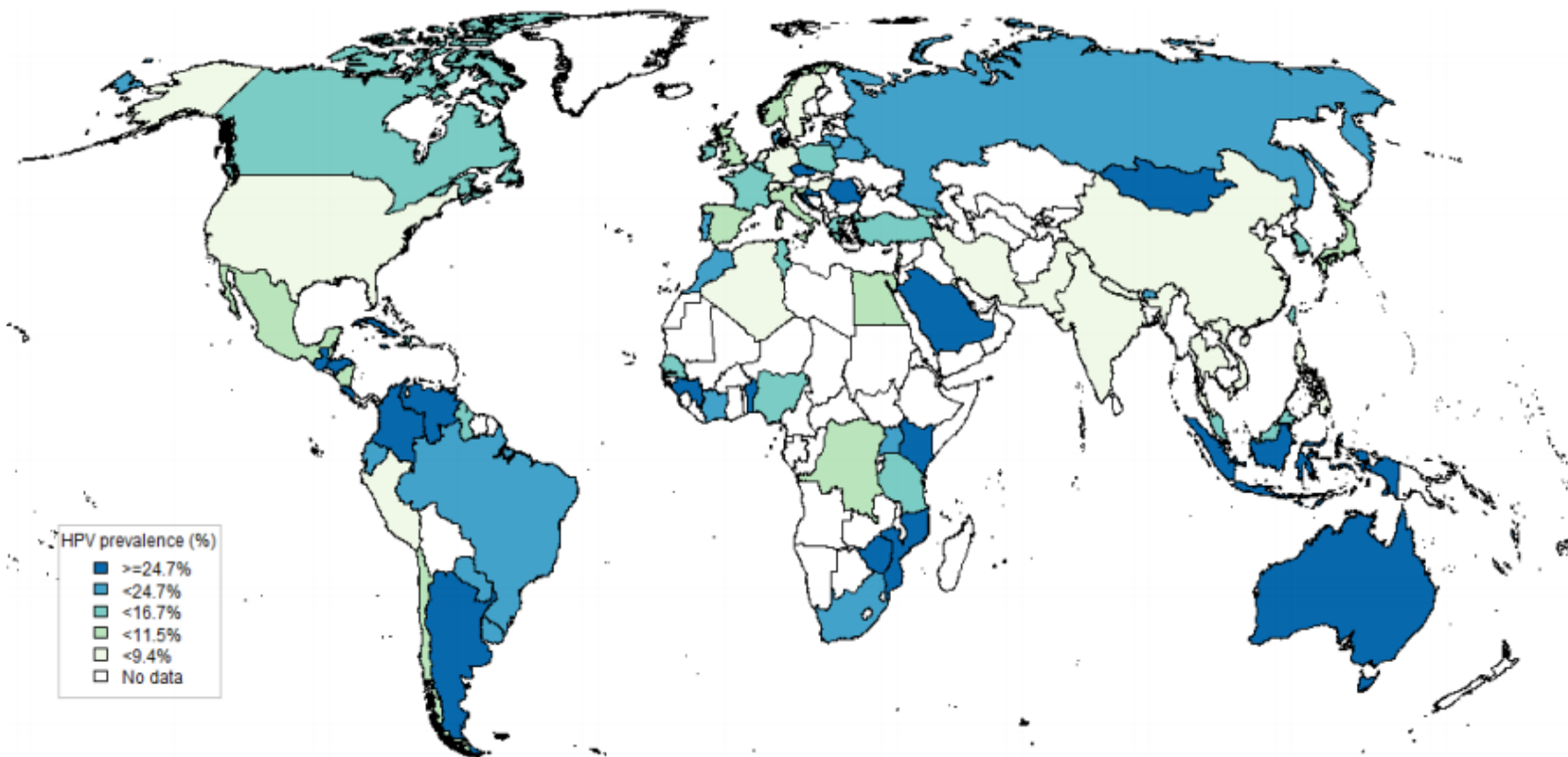
1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. [accessed December 26, 2016].
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 7 October 2016.[accessed December 26, 2016].
3. Parkin DM e.a. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 8):S4-S66.

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов. Вакцина Гардасил также обеспечивает защиту у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от заболеваний CIN (1,2,3. степени) или AIS, вызываемых ВПЧ 31,33,52 и 58 типов. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2020, 48 с

Частота инфицированности онкогенными штаммами ВПЧ в РФ варьируется от 13 до 40%³

~ 660 млн человек в мире инфицированы ВПЧ²

70-80% населения инфицируется ВПЧ в течение жизни³



Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) у женщин в различных регионах мира¹

RU-HPV-00341 от 11.2020

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. [accessed December 26, 2016].
2. Прилепская В.Н. с соавт. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Медицинский совет 2016;12: 120-5.
3. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федер. клинич. рекомендации / МЗ РФ, Союз педиатров России. – М.: Педиатр, 2016. – 40 с.

По данным современных эпидемиологических исследований:

- первый контакт с вирусом папилломы человека (ВПЧ) возникает у **80% женщин в течение 3 лет после полового дебюта** при активной половой жизни
- риск заражения ВПЧ существует всю жизнь
- женщины после 35-летнего возраста более подвержены опасности персистенции ВПЧ-инфекции
- большему риску подвергаются дамы старше 50 лет, имеющие молодого полового партнёра

История вопроса

Эпидемиологические исследования выявили **взаимосвязь вульвовагинальной и цервикальной неоплазии с половой жизнью** - впервые на это обратили внимание **150 лет назад**

Поиск этиологического фактора, передающегося половым путём, инициирующего возникновение и прогрессию неоплазии продолжался много лет - практически каждому, обнаруживаемому в половых органах, приписывали эту роль: **сперме, смегме, спирохетам, трихомонадам, грибам и др., затем - ВПГ 2-ого типа**

С середины 1970 гг. возрос поток информации о вирусе папилломы человека (ВПЧ): именно в это время Harald zur Hausen высказал мнение, что **ВПЧ может вызвать неоплазию половых органов**

История вопроса



Лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2008г. Харальд Цур Хаузен открыл роль папилломавируса в развитии рака шейки матки



- 1977 г. - в лаборатории Цур Хаузена из бородавок выделили три типа ВПЧ
- 1979 г. - удалось обнаружить и клонировать ДНК вируса, вызывающего аногенитальные кондиломы – ВПЧ 6 типа
- 1983 г. – открыт первый онкогенный вирус, ВПЧ 16 типа
- 1984 г. - выделен и описан тип ВПЧ 18 типа

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА: ДОСТУПНОСТЬ СКРИНИНГА С ПОСЛЕДУЮЩИМ ЛЕЧЕНИЕМ ВЫЯВЛЕННОГО РШМ

Стратегии скрининга:

- **21-29 лет** – цитология/жидкостная цитология **1 раз в 3 года**
- Пап-тест < ASCUS – повторить Пап-тест через **3 года**
- При наличии аномалий в мазках от ASCUS и более показано ВПЧ-тестирование: при наличии ASCUS ВПЧ-тест (-) – повторное ко-тестирование через **3 года**; ВПЧ-тест (+) – кольпоскопия с биопсией шейки матки
- Пап-тест ≥ASCUS – кольпоскопия

30-65 лет

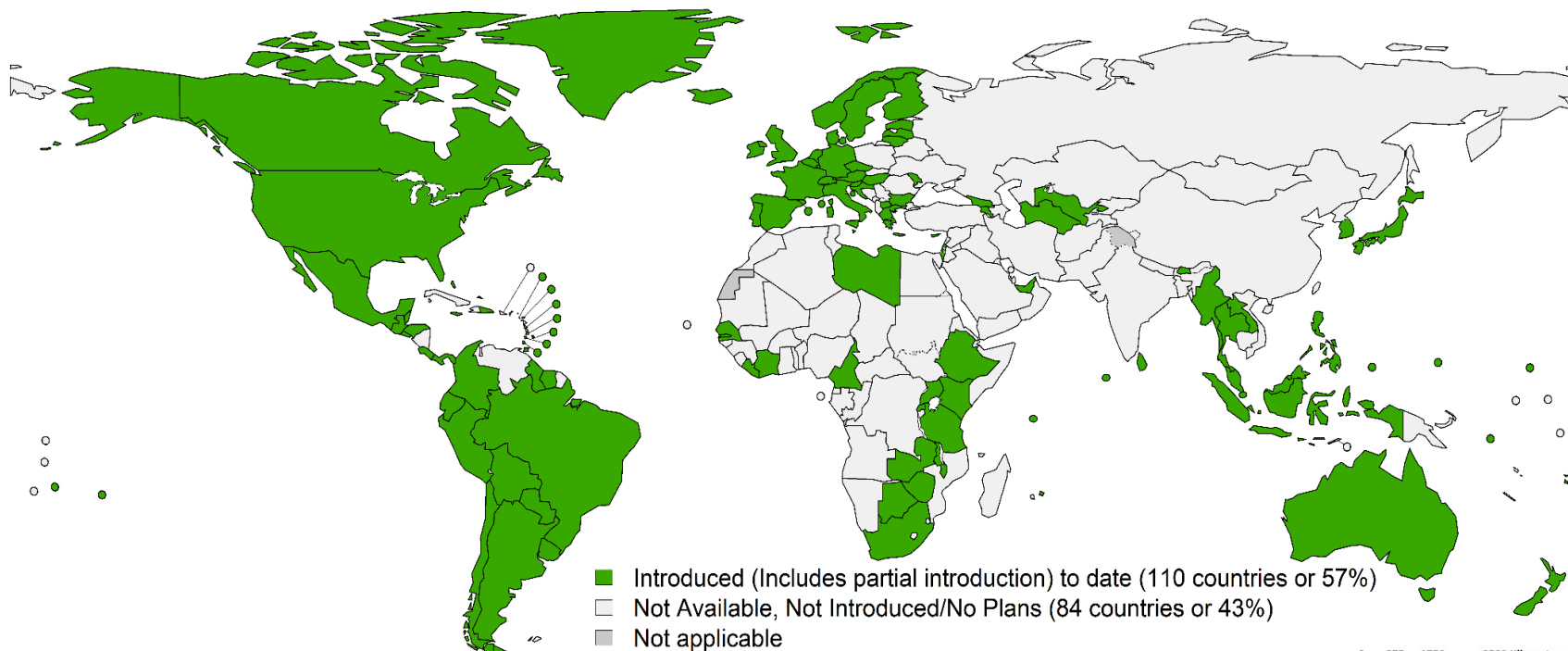
- **Предпочтительный вариант** – ко-тестирование (цитология/жидкостная цитология и ВПЧ тест)
- Пап-тест < ASCUS и ВПЧ (-) – повторное ко-тестирование через 5 лет.
- Пап-тест = ASCUS и ВПЧ (-) – повторное ко-тестирование через 3 года.
- Пап-тест < ASCUS и ВПЧ (+) – повторное тестирование через 1 год
- ВПЧ (+) или Пап \geq ASCUS – кольпоскопия и биопсия шейки матки
- HSIL и ВПЧ (+/-) старше 25 лет – кольпоскопия и петлевая эксцизия или конизация
- HSIL и ВПЧ (+/-) младше 25 лет – кольпоскопия и биопсия шейки матки
- **Допустимый вариант** – на первом этапе ВПЧ-тестирование
- ВПЧ (-) – повторный ВПЧ-тест через 5 лет
- При ВПЧ (+) необходимо цитологическое исследование (Пап-тест)
- Пап \geq ASCUS – кольпоскопия, Пап < ASCUS – повторное ко-тестирование через 1 год
- Через год ВПЧ (+) или Пап \geq ASCUS – кольпоскопия, ВПЧ (-) и Пап < ASCUS – повторный ко-тест через 3 года

Приказ от 13 марта 2019 г. N 124н “Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения”

- Следует проводить профилактические медицинские осмотры или диспансеризацию групп здоровья:
- **I группа здоровья** – 21-29 лет цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в 3 года
- 30-65 лет - проведение цитологического исследования и ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет
- **II группа здоровья** - при наличии факторов риска, ВПЧ - позитивные пациентки: рекомендуется провести цитологическое исследование
- При наличии \geq ASCUS – кольпоскопия, при выявлении $<$ ASCUS – повторное ко-тестирование через 1 год
- **III группа здоровья** - при наличии доброкачественных заболеваний шейки матки: лечение в соответствии с рекомендациями
- Рекомендуется наблюдение пациенток после хирургического лечения HSIL с проведением цитологического исследования и ВПЧ-тестирования для раннего выявления рецидива

В то же время сегодня ресурс скрининга исчерпал себя и новый импульс борьбе с РШМ придаст только массовая вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний

110 стран внедрили (включая частичное внедрение) вакцинацию против ВПЧ в национальную программу иммунизации, **42** страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, октябрь 2020



Date of slide: 2020-10-27

Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization(WHO)

Data source: IVB database as at 23th October 2020

https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2020. All rights reserved



РШМ – рак шейки матки. ВПЧ – вирус папилломы человека. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагилица (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагилица и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

Журнал «Национальная онкологическая программа 2030» выпуск N 2 (2), 2019: стране нужна безотлагательная реализация программы борьбы с раком шейки матки

На V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019» одной из главных тем стала **вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний, в том числе рака шейки матки (РШМ)**



Фото взято из открытых источников.

С докладами выступили ведущие эксперты: Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России **Алексей Беляев**: за последние 10 лет рост заболеваемости РШМ составил 25%, единственный способ избежать лавины смертей – безотлагательная реализация программы борьбы с РШМ, аналогичной той, что развернута в западных странах. **Программа включает вакцинопрофилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний и популяционный скрининг РШМ»**



Фото взято из открытых источников.

**Данные российского метаанализа представила
представитель онкогинекологического отделения
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Елена Ульрих:**

«В нашей стране инфицированность ВПЧ-инфекцией в разных регионах в группах сексуально активного населения составляла от 70 и даже до 100%, в среднем 80%

В рамках российских исследований были проведены также опросы школьниц и студенток колледжей и вузов, где выяснялось их отношение к вакцинации против ВПЧ

Негативного отношения к таким прививкам, связанного с боязнью осложнений и побочных эффектов, практически не обнаружилось

Большинство девушек ничего не знали или были недостаточно осведомлены о вакцинации против ВПЧ

Среди тех, кто имел о ней представление, причиной отказа от прививок чаще всего была высокая стоимость препаратов»

Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ, Москва, 2017

Москва, МЗ РФ, 2017

Предназначены для:

- врачей-педиатров
- акушеров-гинекологов
- инфекционистов
- аллергологов-иммунологов
- студентов медВУЗов

Стандартная схема:

Девочки/женщины в возрасте от 9 до 45 лет (0-2-6 мес.)

Мальчики/мужчины в возрасте от 9 до 26 лет (0-2-6 мес.)

Альтернативная схема:

в возрасте 9-13 лет - 2-х дозовая вакцинация (0-6 мес.)



U-HPV-00341 от 11.2020

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов. Применение в гериатрической практике. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины Гардасил у взрослых лиц старше 45 лет
Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федер. клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М. :Педиатр, 2017 – 40 с.
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®. Регистрационный номер ЛС 002293 от 10.07.2020.

ПРОФИЛАКТИКА РШМ (ВОЗ, 2014)

Первичная профилактика: вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ)

В РФ зарегистрированы 2 вакцины: Вакцина против вируса папилломы человека рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04 (типов 16 и 18), и вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная, рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18).

Рекомендуемый возраст вакцинации: от 9 до 45 лет

Вакцинация против ВПЧ в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается за счет средств ФОМС и может быть проведена за счет личных средств граждан или иных средств предусмотренных законодательством РФ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

Основные принципы вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции, показания, противопоказания остались прежними!

- **Схемы вакцинации Всемирной организации здравоохранения ВОЗ (2014)**
- **Для девочек младше 15 лет (оптимально – в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 месяцев). Если интервал между 1 и 2 дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации**
- **Для девочек старше 13 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0 - 2 - 6 месяцев**
- **При наступлении беременности после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность**

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. **Дозировка:** вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0-2-6 мес.): первая доза – в назначенный день, вторая доза – через 2 мес. после первой, третья доза – через 6 мес. после первой. Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой прививки, а третья – через 3 мес. после второй прививки. Курс вакцинации считается завершенным даже при нарушении интервала между прививками, если три прививки проведены в течение 1 года. Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации (0-6 мес.) препаратом Гардасил® допускается у лиц в возрасте 9-13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2020, 48 с

Клинически значимая информация по применению у особых групп населения: нет данных о том, что введение вакцины оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, которые заставили бы усомниться в ее безопасности. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения.. ВПЧ – вирус папилломы человека

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

- Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1—2 недели после выздоровления, или в период реконвалесценции, или ремиссии
- При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры
- Противопоказанием к вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент
- При наступлении беременности после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины, при возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введение последующей дозы вакцины противопоказано; гемофилия, тромбоцитопения или любые нарушения свертываемости крови являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; если отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины следует отложить. Вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2020, 48 с

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

- Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Однако, учитывая профилактический характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятность первичного инфицирования ВПЧ-ВКР в период лактации, от вакцинации следует воздержаться, поскольку риски вреда для младенца превышают предполагаемую пользу
- Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра. Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано
- Не установлено связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смертностью. Частота встречаемости данных осложнений не отличалась от таковой для общей популяции

ВПЧ ВКР вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2020, 48 с

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. *Клинически значимая информация по применению у особых групп населения:* нет данных о том, что введение вакцины оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, которые заставили бы усомниться в ее безопасности. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений у кормящих матерей и младенцев были сопоставимы в группе вакцины и группе плацебо. Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим женщинам. У детей в возрасте до 9 лет безопасность и эффективность вакцины не оценивались. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины у взрослых лиц старше 45 лет.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ЭРОЗИЯ И ЭКТРОПИОН ШЕЙКИ МАТКИ»

- Следует информировать женщин о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ

Порядок наблюдения после вакцинации

Вакцинация проводится в центрах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах поликлиник и медицинских учреждений, включая детские

- После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему PAP—тест, ВПЧ-тест, согласно действующим приказам

Ревакцинация

- Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины

В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет

Эффективность вакцинации – 12 лет с момента регистрации

Результаты 12-летнего периода последующего наблюдения (2017 г.) после проведения вакцинации демонстрируют непрерывную защиту против ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин на протяжении по крайней мере 10 лет с тенденцией сохранения непрерывной защиты вплоть до 12 лет периода последующего наблюдения

Конечная точка	n	Кол-во случаев	Заболеваемость на 100 человеко-лет по риску развития (95% ДИ)	Эффективность вакцинации (%)
ВПЧ 6,11,16,18 – ассоциированные рак вульвы и влагалища	2274	1	0.0 (0.0-0.0)	100
По длительности с 1 дня базового исследования				
4 года или меньше	2149	0	0.0 (0.0-0.4)	
От 4 до 6 лет	2273	0	0.0 (0.0-0.1)	
От 6 до 8 лет	2332	1	0.0 (0.0-0.1)	
От 8 до 10 лет	2111	0	0.0 (0.0-0.1)	
От 10 до 12 лет	1495	0	0.0 (0.0-0.2)	
От 12 до 14 лет	140	0	0.0 (0.0-16.0)	
По типу поражения				
CIN1	2126	1	0.0 (0.0-0.0)	
CIN 2 и выше	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
CIN2	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
CIN3 и выше	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
CIN3	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
Аденокарцинома in situ	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
Рак шейки матки	2126	0	0.0 (0.0-0.0)	
Рак вульвы	2274	0	0.0 (0.0-0.0)	
Рак влагалища	2274	0	0.0 (0.0-0.0)	

A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada

Marc Steben, MD;¹ Mattea Tan Thompson, PhD;² Caroline Rodier, MPH;² Nathalie Mallette, BScA;² Voica Racovitan, BPharm;² Fern DeAngelis, MSc;² Melissa Stutz, BSc;³ Emmanouil Rampakakis, PhD³

¹Sexually Transmitted Infections Unit, Institut national de santé publique du Québec, Montréal, QC

²Merck Canada Inc., Kirkland, QC

³JSS Medical Research, Saint-Laurent, QC



Национальная Программа вакцинации против ВПЧ в Канаде

- В настоящее время во всех провинциях проводится спонсируемая правительством программа вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в школах девочек и мальчиков подросткового возраста (возраст вакцинации варьируется на разных территориях)
- С 2007г программа вакцинации против ВПЧ проводилась только в отношении девочек
- С 2013 г программа вакцинации распространилась на мальчиков
- Покрытие вакцинацией в рамках программы варьируется от 39.3% до 93.0% на различных территориях в разных провинциях.

Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции в Скандинавских странах – 12 лет наблюдения

Clinical Infectious Diseases

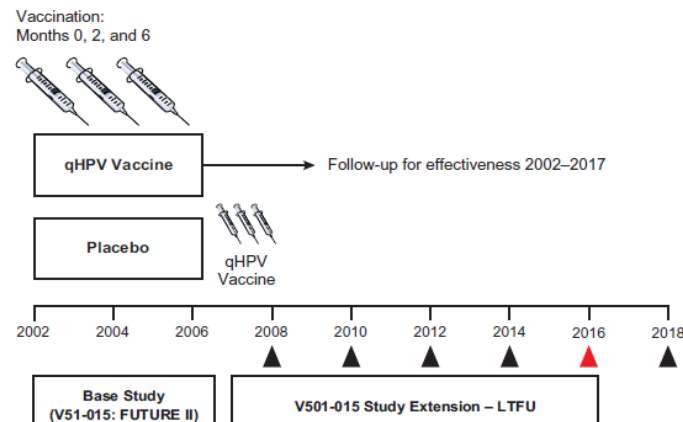
MAJOR ARTICLE



A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries

Susanne K. Kjaer,^{1,2} Mari Nygård,³ Joakim Dillner,⁴ J. Brooke Marshall,⁵ David Radley,⁵ Meng Li,⁵ Christian Munk,¹ Bo T. Hansen,³ Lara G. Sigurdardottir,⁶ Maria Hortlund,⁴ Laufey Tryggvadottir,^{4,7} Amita Joshi,⁸ Rituparna Das,⁹ and Alfred J. Saah⁵

¹Unit of Virus, Lifestyle and Genes, Danish Cancer Society Research Center, and ²Department of Gynecology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; ³Department of Research, Cancer Registry of Norway, Oslo; ⁴Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm Sweden; ⁵Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey; and ⁶Icelandic Cancer Registry, Icelandic Cancer Society, and ⁷Faculty of Medicine, Laeknagardur, University of Iceland, Reykjavik



Background

ing the comb
related to HP

Methods.

qHPV vaccin
study NCT00
following con
base study).
incidence wit

Results.

through cases
vaccine effect
years is contin

Conclusion

protection th

- Женщины (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция), получившие 3 дозы 4 ВПЧ вакцины (в рамках клинического исследования FUTURE II) наблюдались на протяжении 12 лет (национальные регистры).
- Каждые 2 года в течение 12 лет проводилась оценка эффективности 4ВПЧ вакцины путем сравнения частоты случаев ВПЧ 16/18 - ассоциированных ЦИН 2+ в популяции вакцинированных и невакцинированных женщин.
- В популяции женщин, получивших 3 дозы 4ВПЧ вакцины (n – 2084) за 12-летний период наблюдения не выявлено новых случаев ВПЧ 16/18-ассоциированных ЦИН 2+.
- 4ВПЧ вакцина демонстрирует продолжительную защиту женщин в течение по меньшей мере 10 лет с трендом 12 лет.

Заключение

- **В течение 14 лет наблюдения за вакцинированными 4ВПЧ вакциной женщинами не выявлено новых случаев ВПЧ-16/18 – ассоциированных ЦИН 2+**
- **Показана продолжающаяся эффективность 4 ВПЧ вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) 6/11/16/18 – ассоциированных ЦИН (любой степени), AIS, РШМ, рака вульвы и влагалища на протяжении 14 лет наблюдения**
- **Наблюдается постоянный и продолжительный иммунный ответ на 4ВПЧ вакцину в течение 14 лет после вакцинации**
- **4ВПЧ вакцина продолжает оставаться безопасной и хорошо переносимой в течение 14 лет наблюдения**

Национальная Программа вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в Австралии

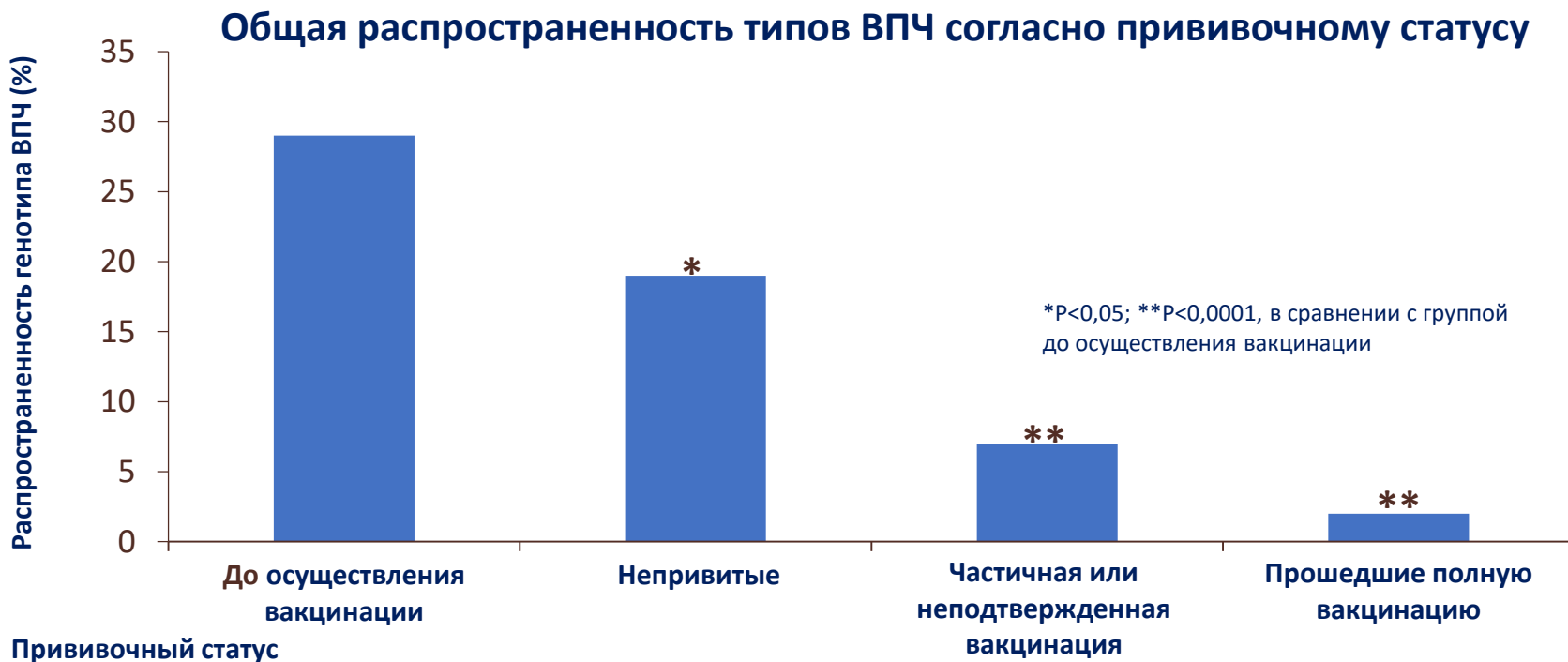
A National human papilloma virus (HPV) Vaccination Programme for the prevention of HPV infection and associated disease

- **2007г – старт программы**
- **Реализация Программы вакцинации – школа, девочки 12-13 лет, а также – женщины до 26 лет (до 2009г), 3 дозы 4ВПЧ вакцина**
- **2013 – 2014гг– включение вакцинации против ВПЧ для мальчиков 12 – 13 лет, с «догоняющей» вакцинацией 14-15 лет, т.о. войдя в число 22 стран , которые включили или заявили намерение о включении в НКП гендерно-нейтральной программы вакцинации**

Значимое снижение распространенности типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у женщин Австралии в период после осуществления вакцинации¹



- Период после вакцинации, распространенность типов ВПЧ (6/11/16/18) значительно сократилась у всех женщин, независимо от прививочного статуса
- Уменьшение распространенности типов ВПЧ у непривитых женщин говорит о защите популяции после внедрения вакцины

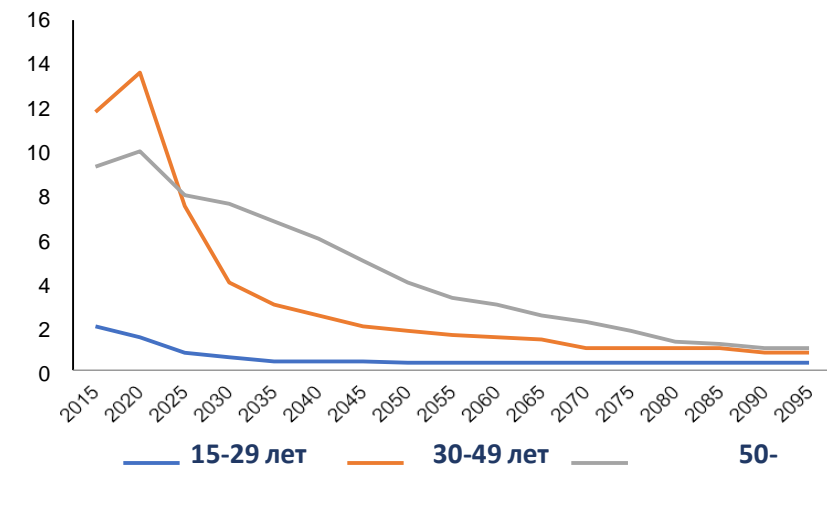
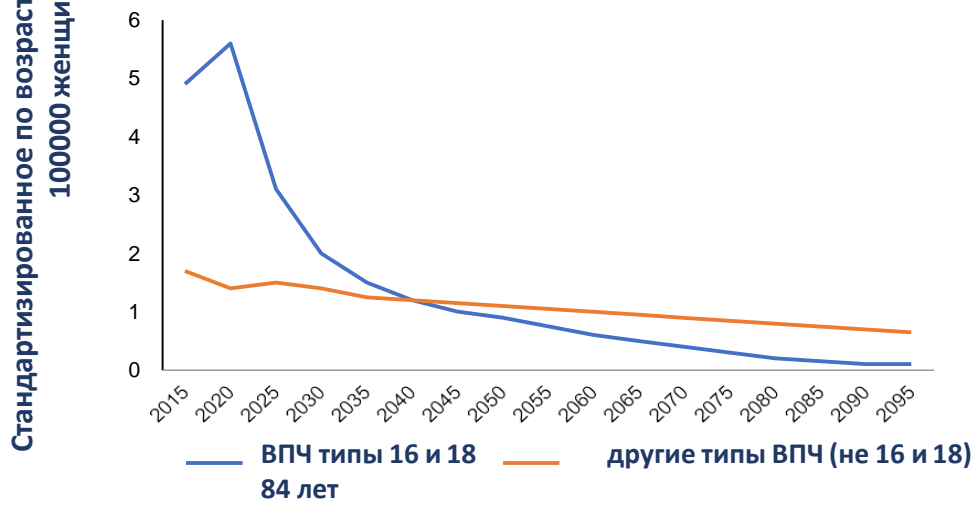
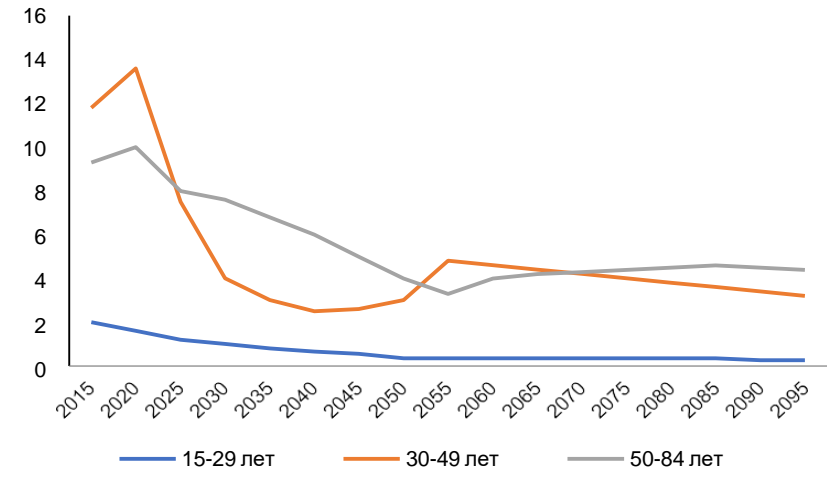
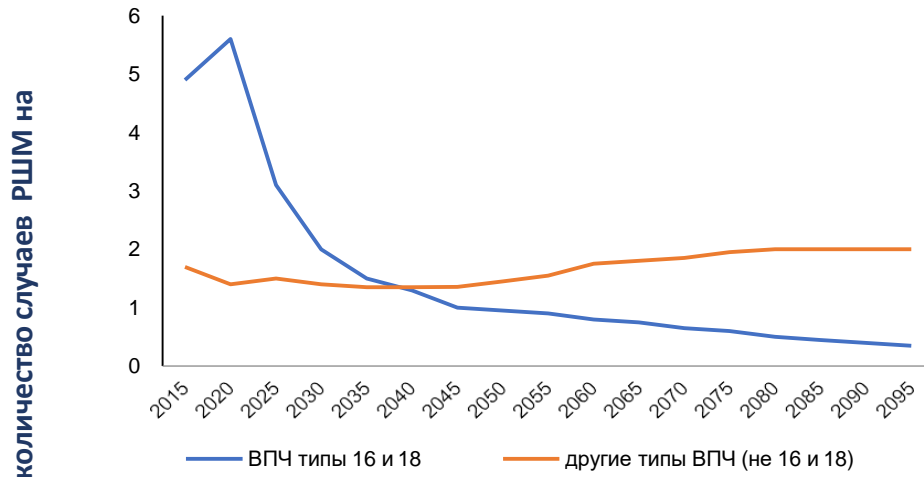


¹Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. **Дозировка:** вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0-2-6 мес.): первая доза – в назначенный день, вторая доза – через 2 мес. после первой, третья доза – через 6 мес. после первой. Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой прививки, а третья – через 3 мес. после второй прививки. Курс вакцинации считается завершенным даже при нарушении интервала между прививками, если три прививки проведены в течение 1 года. Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации (0-6 мес.) препаратом Гардасил® допускается у лиц в возрасте 9-13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу. 1. Tabrizi SN et al. Lancet Infect Dis. 2014;10:958–966.

Австралия может стать *первой* страной, искоренившей рак шейки матки

The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study

Michaels T Hall, Kate T Simms, Jie-Bin Lew, Megan A Smith, Julia M Brotherton, Marion Saville, Jan H Frazer, Karen Canfell



A и B: продолжение программы вакцинации женщин с прекращением программы скрининга

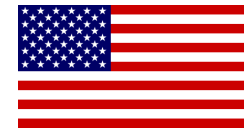
C и D: продолжение программы вакцинации женщин с продолжением программы скрининга

RU-HPV-00341 от 11.2020

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. Применение в гериатрической практике. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины Гардасил у взрослых лиц старше 45 лет

Hall MT, Simms KT, Lew J-B, Smith MA, Saville M, Canfell K (2018) Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017±2035: Example from Australia. PLoS ONE 13(2): e0185332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185332>

Программа вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в США



A National human papilloma virus (HPV)

Vaccination Programme for the prevention of HPV infection and associated disease

- 2006г. – рекомендации для вакцинации девочек 11-12 лет
- Вакцинация может быть расширена для возрастов с 9 лет и до 26 лет, для невакцинированных в рекомендованный возрастной период

Количество женщин 19-26 лет, получивших хотя бы 1 дозу вакцины против ВПЧ увеличилось с 10,5% в 2008 г до 40,2% в 2014

За 2014 г вакцинация в 99% случаев – 4ВПЧ вакцина

2012 – старт скрининга с 21г с периодичностью 3г, для женщин 30 лет и старше с интервалом 5 лет (цитология + ВПЧ тестирование)

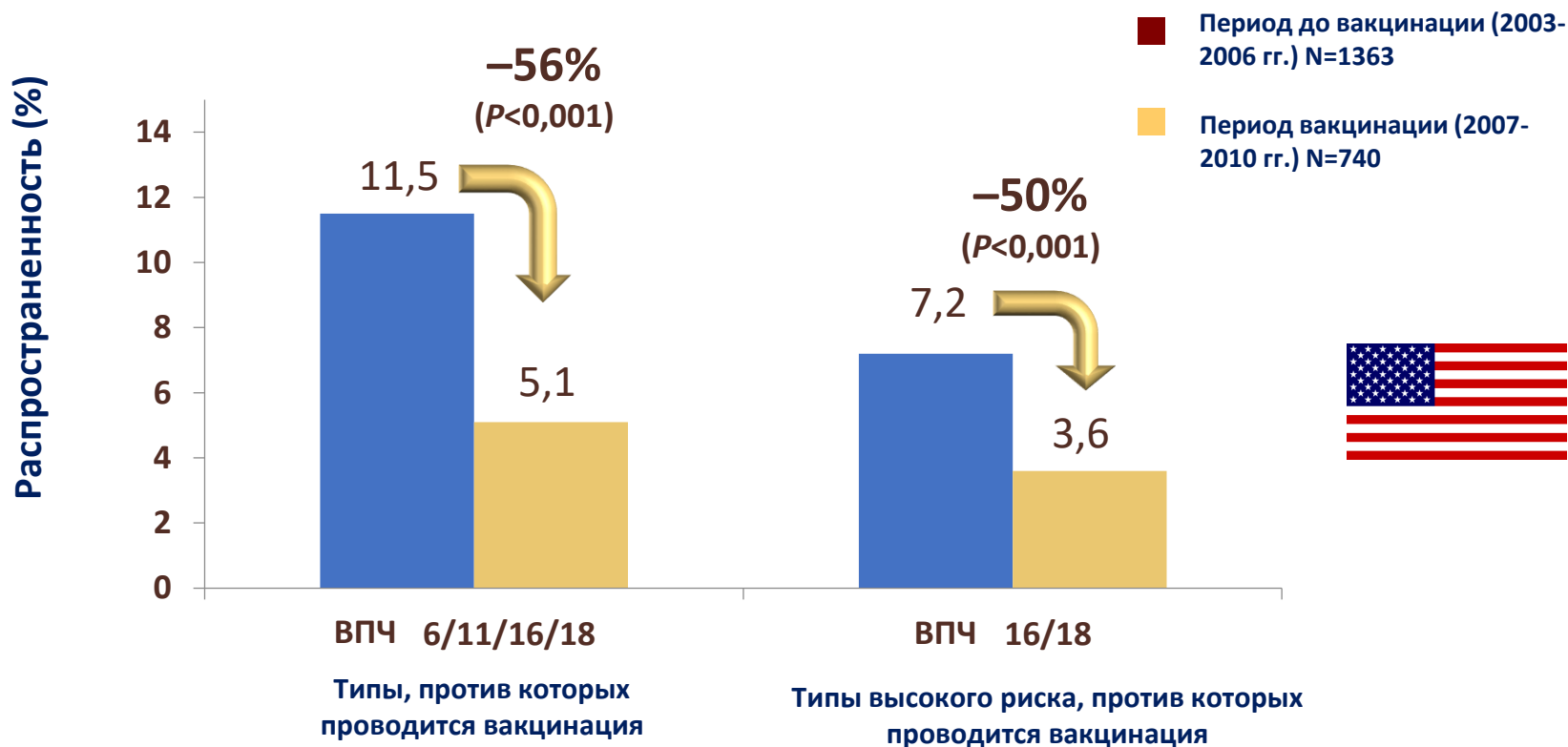
Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. **Дозировка:** вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0-2-6 мес.): первая доза – в назначенный день, вторая доза – через 2 мес. после первой, третья доза – через 6 мес. после первой. Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой прививки, а третья – через 3 мес. после второй прививки. Курс вакцинации считается завершенным даже при нарушении интервала между прививками, если три прививки проведены в течение 1 года. Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации (0-6 мес.) препаратом Гардасил® допускается у лиц в возрасте 9-13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу.

Gargano J W et al. 2018 Trends in High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Screening in 5 States, 2008–2015, *Clinical Infectious Diseases*, , ciy707, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy707> 4ВПЧ вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)*9ВПЧ вакцина не зарегистрирована в РФ

Распространенность типа ВПЧ, против которого проводится вакцинация, значительно сократилась после введения программы вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ)¹

Значительно более низкая распространенность типов ВПЧ, против которых проводится вакцинация, наблюдалась в период вакцинирования (2007-2010 гг.), по сравнению с периодом до вакцинации (2003-2006 гг.).

Распространенность типов ВПЧ, против которых проводится вакцинация, у женщин 14-19 лет, до и после внедрения вакцины против ВПЧ в Соединенных Штатах Америки



Мониторинг за Нежелательными Явлениями при применении 4ВПЧ вакцины в США за период наблюдения 2008 - 2015



Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015

Jorge E. Arana^{a,*}, Theresa Harrington^a, Maria Cano^a, Paige Lewis^a, Adamma Mba-Jonas^a, Li Rongxia^a, Brock Stewart^{a,b}, Lauri E. Markowitz^a, Tom T. Shimabukuro^a

^aImmunization Safety Office, Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, United States
^bDivision of Epidemiology, Office of Biostatistics and Epidemiology, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, United States
^cDivision of Field Studies, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, United States

- За период 2008 – 2015гг поступило 19,760 сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), связанных с приемом 4ВПЧ-вакцины; 60.2% - у женщин, 17.2% - у мужчин, и в 22.6% - пол не был указан
- В целом 94.2% сообщений относилось к **НЕСЕРЬЁЗНЫМ**, среди которых наиболее часто и у женщин, и у мужчин отмечались головокружение, обморок, реакция в месте инъекции
- Среди **Серьезных** НЯ отмечены головная боль, усталость, тошнота
- Более 60 млн доз 4ВПЧ вакцины было использовано за период наблюдения
- Первичная недостаточность яичников (ПНЯ) была указана в 17 сообщениях в систему регистрации НЯ: 15 из них не содержали достаточную для установления диагноза ПНЯ информации, а были сообщениями типа слухов («услышал от кого-то, прочитал в интернете»), без информации о конкретном «пострадавшем», в остальных 2х случаях не была установлена причинно-следственная связь факта возникновения ПНЯ с применением 4ВПЧ вакцины
- Среди 29 сообщений о смертельном исходе, не была установлена связь с вакцинацией

Заключение

- **Не выявлено новых или неожиданных случаев или сообщений о НЯ, связанных с применением 4ВПЧ вакцины.**
- **Профиль безопасности 4ВПЧ вакцины соответствует данным о безопасности, полученным на этапе Клинических и постмаркетинговых исследований**

Мета-анализ 2015 г. подтверждает сокращение заболеваний, связанных с ВПЧ, на уровне популяции, благодаря вакцинации против ВПЧ

Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis

Mélanie Drolet*, Élodie Bénéard, Marie-Claude Boily, Hammad Ali, Louise Baandrup, Heidi Bauer, Simon Beddows, Jacques Brisson, Julia M L Brotherton, Teresa Cummings, Basil Donovan, Christopher K Fairley, Elaine W Flagg, Anne M Johnson, Jessica A Kahn, Kimberley Kavanagh, Susanne K Kjaer, Erich V Kliever, Philippe Lemieux-Mellouki, Lauri Markowitz, Aminata Mboup, David Meshier, Linda Niccolai, Jeannie Oliphant, Kevin G Pollock, Kate Soldan, Pam Sonnenberg, Sepehr N Tabrizi, Clare Tanton, Marc Brisson*

- Анализ включил оценку > 140 миллионов пациенто-лет периода последующего наблюдения
- 9 стран: США, Австралия, Англия, Шотландия, Новая Зеландия, Швеция, Дания, Канада и Германия
- При охвате вакцинацией >50% по сравнению с довакцинальным периодом у девушек моложе 20 лет снизился уровень:
 - ВПЧ 16/18 инфекций на 68%
 - Аногенитальных кондилом на 61%
 - ВПЧ 31, 33, 45 инфекций на 28%
 - У женщин 20-24 лет заболеваемость вирус папилломы человека (ВПЧ) 16/18 на 31%
- Снижение показателя случаев ВПЧ 16/18 было пропорционально уровню охвата тремя дозами вакцины
- Результаты дают веские основания полагать, что снижение заболеваний, связанных с ВПЧ, является результатом вакцинации против ВПЧ, и повышают необходимость ранней вакцинации и высокого уровня охвата для усиления эффективности на уровне популяции

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагиалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагиалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

Drolet M et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:565–580

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

Профилактическая вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) для предотвращения рака шейки матки (РШМ) и предраковых заболеваний шейки матки (Обзор)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

www.cochranelibrary.com

Основные выводы исследования

Конечная точка	Результат
Эффективность	
Гистологически-подтвержденные интраэпителиальные неоплазии высокой степени тяжести (ЦИН2, 3, Аденокарцинома In Situ), ассоциированные с типами ВПЧ, включенными в вакцины	Установлена высокая эффективность вакцин против ВПЧ в отношении предотвращения: -ЦИН2+ и ЦИН3+ (RR ≤0.10) - высокий уровень доказательности; -против AIS+ (RR ≤ 0.12) - средний уровень доказательности, ассоциированными с ВПЧ 16/18 у женщин с (15 – 26 лет) исходно (до вакцинации) невыявленной ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска или ДНК ВПЧ 16/18.
Инвазивный РШМ	Для оценки влияния протективного эффекта вакцин против ВПЧ в отношении РШМ необходимо продолжать наблюдение и сбор данных
Безопасность	
Местные НЯ (покраснение, отек, боль, зуд в месте введения)	Зафиксировано более частое возникновение местных НЯ (покраснение, отек, боль, зуд) в месте инъекции в группе вакцинированных в сравнении с группой плацебо
Системные эффекты: средней тяжести, тяжелые	Не выявлен повышенный риск серьезных НЯ
Летальные случаи	Между смертельными случаями, описываемыми в КИ, и фактом применения вакцин против ВПЧ не установлено причинно-следственных связей
Исходы беременности (в т.ч. ВПР)	Не выявлено взаимосвязи между фактом вакцинации, зачатием и исходами беременностей (осложнения, ВПР)

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. Клинически значимая информация по применению у особых групп населения: нет данных о том, что введение вакцины оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, которые заставили бы усомниться в ее безопасности. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Данные о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения. Относительный риск (англ. relative risk (RR)) РШМ – рак шейки матки. ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота. НЯ – нежелательные явления. ВПР - Врожденные пороки развития плода. ВПЧ – вирус папилломы человека. ЦИН – цервикальная интраэпителиальная/ неоплазия/ AIS аденокарцинома шейки матки in situ Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review).2018

Совещание Global Advisory Committee по вопросам безопасности вакцин (GACVC) Июнь 2017

2017, 92, 393-404



Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

No 28

14 JULY 2017, 92nd YEAR / 14 JUILLET 2017, 92^e ANNÉE
No 28, 2017, 92, 393-404
<http://www.who.int/wer>

«...с момента регистрации в 2006 г. использовано более 270 000 000 доз вакцин против ВПЧ ...»

- **«...риск анафилаксии – 1,7 случая на 1 000 000 доз вакцины...»**
- **«...установлено, что обморок – общетревожное состояние или связанная со стрессом реакция на путь введения (инъекцию)...»**
- **«...исключен риск развития > 1 случая синдрома Гийена-Барре на 1 000 000 доз вакцины...»**
- **«...540 805 беременностей (Дания), > 92 000 беременностей (США) – отсутствие акушерских нежелательных явлений, врожденных и структурных аномалий. Не зарегистрировано никаких нежелательных явлений (НЯ) при непреднамеренном назначении ВПЧ-вакцин во время беременности...»**

«...со времени лицензирования ВПЧ вакцин, GACVC не обнаружил новых неблагоприятных событий, на основании многих больших высококачественных исследований. Новые данные, представленные на этом митинге, укрепили эту позицию...»

«...ВПЧ вакцины обладают исключительным профилем безопасности...»

Вакцинация Гардасил® при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя в масштабах РФ на 24,2 млрд рублей

Критерий	Финансовое бремя ВПЧ на 100 000 населения в год, руб.	Доля ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадривалентной вакциной	Финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадривалентной вакциной на 100 000 населения, руб.	Финансовое бремя ВПЧ-ассоциированных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией квадривалентной вакциной в масштабах всего населения России, руб.
РШМ	1 776 441	90,0%	1 598 797	2 342 237 459
Рак вульвы	1 218 841	79,3%	96 620	141 548 173
Рак влагалища	30 460	70,0%	21 322	31 236 730
Рак анального канала	147 505	40-50%	66 377	97 242 671
Аногенитальные кондиломы	2 972 888	80,0%	2 378 310	3 484 224 736
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	2 309 708	90,0%	2 078 737	3 045 349 998
Затраты на оплату временной нетрудоспособности	1 705 416	68,1%	1 161 388	1 701 433 854
Размер недополученного ВВП по причине невыхода на работу	8 321 856	68,1%	5 667 184	8 302 424 466
Размер недополученного ВВП за следующий год при смерти пациента	5 170 402	67,3%	3 479 681	5 097 732 000
Суммарно	22 556 517		16 548 416	24 243 430 086

Позиции регуляторных и рекомендующих организаций по безопасности остаются неизменными

ВОЗ (14 июля 2017)

«...обладает превосходным профилем безопасности и эффективности...»



Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) (сентябрь 2013)

«...Все рандомизированные контролируемые клинические исследования квадριвалентной вакцины подтверждают превосходный профиль безопасности вакцины...»



FDA (20 августа, 2009)

«...На основании обзора FDA и CDC имеющейся информации, вакцинация остается безопасной и эффективной, польза от вакцинации продолжает превышать возможные риски...»



1. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. No. 43, 2014, 89, 465–492. Available at: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>. Accessed on 26.12.2016.
2. Denny L. Safety of HPV vaccination: a FIGO statement. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(3):187–8.
3. Information from FDA And CDC on the Safety of Gardasil Vaccine. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>. Accessed on 26.12.2016.

Гардасил® - вакцина для профилактики рака шейки матки

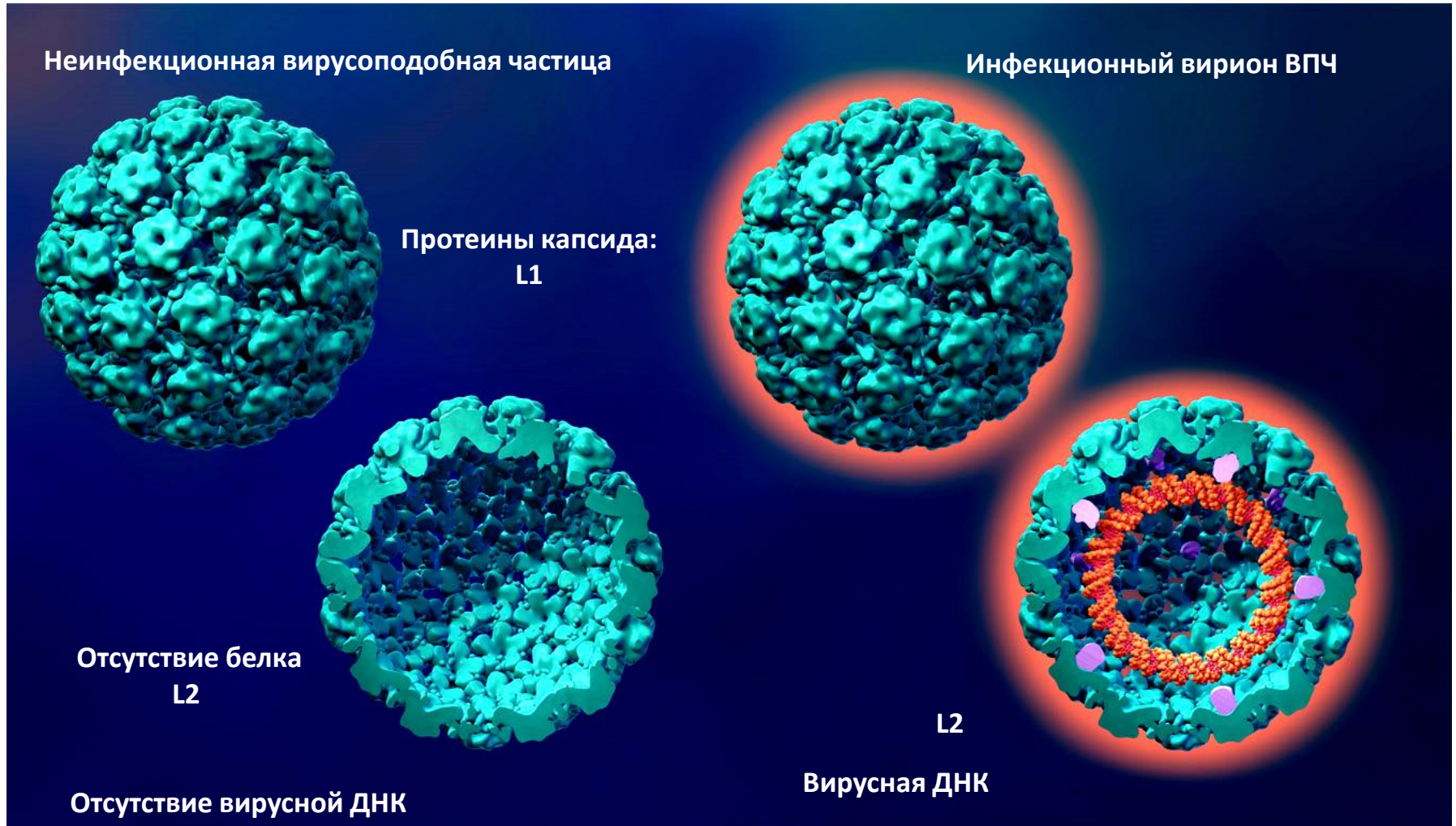
- Против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18¹
- Рекомбинантная вакцина (не содержит живых вирусов)¹
- Внутримышечное введение¹
- Режим введения 0 - 2 - 6 месяцев¹ 9-45 лет
- Режим введения 0 - 6 месяцев¹ 9- 13 лет



Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагиалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагиалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов. Применение в гериатрической практике. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины Гардасил у взрослых лиц старше 45 лет

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®. Регистрационный номер ЛС 002293 от 10.07.2020

Рекомбинантная вакцина (не содержит живых вирусов)



Вакцина Гардасил® рекомендована к применению:

лицам в возрасте 9 - 45 лет для предупреждения:

- **предраковых генитальных поражений** (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени;
- **предраковых поражений анального канала** (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов;
- **рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала**, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов;
- **аногенитальных кондилом** (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.



Гендерно нейтральная вакцинация – необходимо ли вакцинировать мальчиков?

- Во многих развивающихся странах бремя ВПЧ-ассоциированных раков у мужчин практически сходно с таковыми у женщин
- **Вакцинация мужской популяции позволит дополнительно защитить женскую популяцию, а также мужчин нетрадиционной сексуальной ориентации**
- Не этично, не честно и не социально-ответственно в отношении мужчин полагаться только на популяционный иммунитет от вакцинации женской популяции
- Все мужчины, независимо от сексуальной ориентации, имеют полное право быть защищенными от ВПЧ-ассоциированных заболеваний

ВПЧ – вирус папилломы человек

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. На территории РФ зарегистрированы показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

1. Hartwig S et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer. 2012 Jan 20;12:30.
2. Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. Nature. 2012 Aug 30;488(7413):S10. doi: 10.1038/488S10a.

Расширенная ключевая информация по безопасности на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293. Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины, при возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введение последующей дозы вакцины противопоказано; гемофилия, тромбоцитопения или любые нарушения свертываемости крови являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; если отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины следует отложить, вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Особые указания: подкожное и внутривенное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется. Как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антимиетаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: исследований влияния на способность управлять автомобилем, а также работу с механизмами не проводилось.

Побочные действия: наиболее частые нежелательные явления: пирексия, боль в конечностях; местные реакции: покраснение, боль, припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническим/клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия: вакцину можно вводить одновременно (в другой участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, с вакциной менингококковой, конъюгированной с дифтерийным анатоксином, и с инактивированной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточный компонент), вакциной против полиомиелита (инактивированной). Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков и витаминных препаратов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. Применение гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. Ингаляционные, местные и парентеральные иммуносупрессанты не влияли на иммуногенность и безопасность вакцины. Данные об одновременном применении системных иммуносупрессантов и вакцины отсутствуют. У лиц, принимающих иммуносупрессанты (системные кортикостероиды, антимиетаболиты, алкилирующие препараты, цитотоксические препараты), защитный эффект может быть снижен.

Клинически значимая информация по применению у особых групп населения: нет данных о том, что введение вакцины оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, которые заставили бы усомниться в ее безопасности. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений у кормящих матерей и младенцев были сопоставимы в группе вакцины и группе плацебо. Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим женщинам. У детей в возрасте до 9 лет безопасность и эффективность вакцины не оценивались. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины у взрослых лиц старше 45 лет.

Показания к применению: вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени; предраковых поражений анального канала (внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; - рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

Дозировка: вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0-2-6 мес.): первая доза – в назначенный день, вторая доза – через 2 мес. после первой, третья доза – через 6 мес. после первой. Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой прививки, а третья – через 3 мес. после второй прививки. Курс вакцинации считается завершенным даже при нарушении интервала между прививками, если три прививки проведены в течение 1 года. Альтернативная 2-х дозовая схема вакцинации (0-6 мес.) препаратом Гардасил® допускается у лиц в возрасте 9-13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда необходимо ввести третью дозу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания ООО ФОРТ не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «ФОРТ»

119435, г. Москва, Большой Саввинский переулок, д.10А

Тел. +7 (499) 922 19 69

www.fort-bt.ru

Благодарю за внимание

**8 951 904 34 06
yander24@bk.ru**