

УДК 618.146-002.446

UDC 618.146-002.446

**АДЬЮВАНТНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ
ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ CIN 2+ : СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ADJUVANT VACCINATION AGAINST
HUMANPAPILLOMA VIRUS AFTER CIN 2+
TREATMENT: MODERN APPROACHES
AND RECOMMENDATIONS**

Мальцева Ольга Дмитриевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Maltseva Olga Dmitrievna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Кокорева Галина Алексеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Kokoreva Galina Alexeevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

На основе анализа данных научной литературы и клинических рекомендаций по адьювантной вакцинации против вируса папилломы человека рекомендовано рассмотреть возможную ее эффективность для ранее невакцинированных иммунокомпетентных лиц в возрасте от 27 до 45 лет, которые проходят лечение от CIN 2+.

Based on the literature review and clinical guidelines for adjuvant human papillomavirus vaccination, it is conceded its possible effectiveness in previously unvaccinated, immunocompetent individuals aged 27 to 45 years who are being treated for CIN 2+.

Профилактическая вакцина не лечит существующую папилломавирусную инфекцию и не предотвращает связанные с ней заболевания.

The prophylactic vaccine does not cure existing human papillomavirus infection or prevent associated disease. Individuals treated for CIN 2+ are at risk for persistent or recurrent disease and require ongoing monitoring and treatment. ASCCP recommendations may be modified based on the results of ongoing and future clinical trials.

Лица, пролеченные от CIN 2+, подвержены риску постоянного или рецидивирующего заболевания и нуждаются в постоянном наблюдении и лечении. Рекомендации ASCCP могут быть изменены на основе результатов текущих и будущих клинических испытаний.

Ключевые слова: ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, CIN, ДИСПЛАЗИЯ

Key words: VACCINE AGAINST HUMAN
PAPILLOMA VIRUS, CIN, DYSPLASIA

Рак шейки матки и другие виды рака и предраковые заболевания, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются серьезной проблемой здравоохранения в мире на протяжении последнего десятилетия. Лечение CIN с применением различных методов хирургического вмешательства представляет важный аспект клинической практики. Несмотря на успешное лечение, риск рецидива и прогрессии заболевания остается значительным. Все большее внимание исследователи и клиницисты уделяют адъювантной вакцинации против ВПЧ после лечения CIN.

Вакцинация человека от вируса папилломы в сочетании с соответствующим скринингом и лечением шейки матки может снизить уровень заболеваемости раком [1, 2].

В статье рассмотрен вопрос о возможной пользе применения адъювантной вакцинации против ВПЧ во время лечения CIN 2+, основанный на фактических данных.

Цель исследования

Пациенты, проходившие лечение по поводу CIN 2+, подвержены долгосрочному риску постоянного или рецидивирующего течения заболевания, несмотря на проведенное хирургическое вмешательство. В статье представлены результаты обобщения фактических данных по адъювантной вакцинации против вируса папилломы человека на основе опубликованных литературных источников.

Материал и методы

Рассмотрены основные клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», рекомендации Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP), текущие руководящие принципы Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) и ранее опубликованные литературные источ-

ники о роли адъювантной вакцинации против ВПЧ у ранее невакцинированных лиц, проходящих лечение от CIN 2+ и других заболеваний, связанных с ВПЧ.

Выводы

Действующие руководящие принципы CDC рекомендуют плановую или «догоняющую» (catch-up) вакцинацию против ВПЧ для лиц в возрасте от 9 до 26 лет, а также возможность вакцинации для лиц в возрасте от 27 до 45 лет. В многочисленных опубликованных исследованиях обоснована возможная польза от адъювантной вакцинации против ВПЧ у ранее невакцинированных лиц, проходящих лечение от CIN 2+.

С учетом рекомендаций Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP), клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» необходимо придерживаться текущих принципов CDC по вакцинации лиц в возрасте от 9 до 26 лет и учитывать возможную пользу от адъювантной вакцинации против ВПЧ для ранее невакцинированных лиц в возрасте от 27 до 45 лет, которые проходят лечение от CIN 2+.

Текущие рекомендации по вакцинации ВПЧ

Действующие рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) по вакцинации против ВПЧ [3]: плановая вакцинация против ВПЧ рекомендована для всех лиц в возрасте от 11 до 12 лет, но может начаться в 9 лет.

Схемы вакцинации ВОЗ (2017):

Вакцинация против ВПЧ рекомендована для девочек младше 15 лет (оптимально – в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни), а также для лиц до 26 лет, которые ранее не были вакцинированы.

Лицам в возрасте от 27 до 45 лет предлагают вакцинацию с учетом пользы от нее. В настоящее время отсутствуют возрастные рекомендации

по вакцинации против ВПЧ для лиц старше 45 лет; вакцина не одобрена FDA в этом возрастном диапазоне.

Вакцинация против ВПЧ противопоказана во время беременности, но безопасна для использования во время лактации. В дополнение к рекомендациям CDC, ASCCP опубликовано заявление в феврале 2020 г., recommending вакцинацию против ВПЧ для медицинских работников, которые регулярно подвергаются воздействию вируса в профессиональной деятельности.

Долгосрочный риск рецидива CIN 2+ у лиц, проходивших лечение

Объединенные долгосрочные данные наблюдения показали, что люди с историей лечения CIN 2+ подвергаются повышенному риску развития рака шейки матки в течение как минимум 25 лет после этого [4]. Частота постоянных или рецидивирующих заболеваний варьирует от 4 до 18 % в зависимости от таких факторов, как послеоперационный маргинальный статус, статус ВПЧ и хирургическая техника.

Возможная польза адъювантной вакцины против ВПЧ у ранее невакцинированных лиц, получавших лечение от CIN 2+

Многочисленные исследования по вопросу снижения с помощью адъювантной профилактической вакцинации против ВПЧ (до или после лечения CIN2+) у ранее невакцинированных лиц риска рецидива были сосредоточены на би- или четырехвалентной вакцине и существенно различаются по срокам введения вакцины в связи с лечением CIN 2+.

Данные множественного метаанализа показывают, что рецидив CIN 2+ после хирургического лечения произошел со скоростью от 1,72 до 4,0 % в вакцинированной группе по сравнению с 4,76 до 5,9 % в невакцинированной когорте. Это подтверждает общее снижение риска рецидивирующего CIN 2+ с 57 до 66 % [13–17].

Метаанализы, в которых сообщалось о риске рецидива CIN 2+, связанного с ВПЧ 16/18 (типы ВПЧ, на которые нацелена би- и четырехвалентная

вакцина), позволили выявить аналогичное снижение риска (от 59 до 74 %) при рецидиве CIN 2+, обусловленного ВПЧ 16/18 [14–17]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что профилактическая вакцина против ВПЧ может принести пользу иммунокомпетентным людям, проходящим лечение CIN 2+, но ранее не получавшим вакцину.

Роль адъювантной вакцинации против ВПЧ ранее невакцинированных лиц, принимающих лечение от других заболеваний, связанных с папилломавирусной инфекцией

Ограниченные исследования изучали риск рецидива заболевания ВПЧ после лечения и адъювантной вакцинации против ВПЧ у лиц с внутриэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), вагинальной интраэпителиальной и анальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени тяжести и. Некоторые исследования предполагают возможную пользу в снижении риска рецидива у лиц, проходящих хирургическое лечение от VIN 2+ [18], а также хирургическое или местное лечение от VIN или вагинальной интраэпителиальной неоплазии [19–21].

В настоящее время продолжают многочисленные рандомизированные, плацебо-контролируемые, клинические исследования, способствующие изучению риска рецидива заболевания ВПЧ с адъювантной вакцинацией и без нее во время лечения VIN, анальной неоплазии и аногенитальных бородавок [22, 23].

Отсутствие доказательств роли адъювантной вакцинации против ВПЧ у ранее невакцинированных лиц, живущих с ВИЧ и проходящих лечение от CIN 2+

Результаты адъювантной вакцинации против ВПЧ также изучали у людей, живущих с ВИЧ. Недавние рандомизированные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования пациентов с ВИЧ не выявили никакой пользы от профилактической вакцинации против ВПЧ по сравнению с лицами, проходящими лечение от CIN 2+ [24, 25].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что лечение CIN 2+ не является показанием для адъювантной вакцинации против ВПЧ у людей, живущих с ВИЧ.

Результаты

На основе полученных выводов ASCCP рекомендует рассмотреть возможную пользу от адъювантной вакцинации против ВПЧ для ранее невакцинированных иммунокомпетентных лиц в возрасте от 27 до 45 лет, которые проходят лечение от CIN 2+.

Оптимальные сроки вакцинации против ВПЧ у этих людей неизвестны. Этим пациентов следует компетентно проконсультировать, что профилактическая вакцина не лечит существующее заболевание или не предотвращает будущие заболевания, связанные с ВПЧ.

Лица, пролеченные от CIN 2+, подвержены риску постоянного или рецидивирующего заболевания и нуждаются в постоянном наблюдении и лечении. Рекомендации ASCCP могут быть изменены на основе результатов текущих и будущих клинических испытаний.

Список литературы

1. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer / *J. Lei, A. Ploner, K. M. Elfstrom et al.* // *N Engl J Med.* – 2020; 383:1340–8.
2. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study / *K. T. Simms, J. Steinberg, M. Caruana et al.* // *Lancet Oncol.* – 2019; 20:394–407.
3. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices / *E. Meites, P. G. Szilagyi, H. W. Chesson et al.* // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2019; 68:698–702.
4. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study / *B. Strander, A. Andersson-Ellstrom, I. Milsom et al.* // *BMJ.* – 2007; 335:1077.
5. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer / *M. Arbyn, G. Ronco, A. Anttila et al.* // *Vaccine.* – 2012; 30S:F88–99.
6. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study / *M. Kocken, T. J. Helmerhorst, J. Berkhof et al.* // *Lancet Oncol.* – 2011; 12:441–50.
7. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis / *M. Arbyn, C. W. E. Redman, F. Verdoodt et al.* // *Lancet Oncol.* – 2017; 18:1665–79.
8. Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia / *G. Bogani, L. Lalli, F. Sopracordevole et al.* // *Vaccine.* – 2022; 10:579.
9. Stanley M. Human papillomavirus vaccines / *M. Stanley* // *Rev Med Virol.* – 2006; 16:139–49.
10. HPV vaccine cross-protection: highlights on additional clinical benefit / *R. DeVincenzo, C. Ricci, C. Conte et al.* // *Gynecol Oncol.* – 2013; 130:642–51.
11. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection / *S.-E. Olsson, S. K. Kjaer, K. Sigurdsson et al.* // *Hum Vaccin.* – 2009; 5:696–704.
12. A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects / *E. M. Scherer, R. A. Smith, D. F. Gallego et al.* // *EBioMedicine.* – 2016; 10:55–64.
13. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis / *H. C. Bartels, J. Postle, A. C. Rogers et al.* // *Int J Gynecol Cancer.* – 2020; 30:777–82.
14. Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis / *V. Di Donato, G. Caruso, M. Petrillo et al.* // *Vaccine.* – 2021; 39:410.
15. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis / *M. Jentschke, J. Kampers, J. Becker et al.* // *Vaccine.* – 2020; 38:6402–9.
16. Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women / *K. Lichter, D. Krause, J. Wu et al.* // *Obstet Gynecol.* – 2020; 135:1070–83.
17. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis / *K. S. Kechagias, I. Kalliala, S. J. Bowden et al.* // *BMJ.* – 2022; 378:e070135.
18. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease / *A. Ghelardi, R. Marrai, G. Bogani et al.* // *Vaccine.* – 2021; 39:83.

19. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data / *E. A. Joura, S. M. Garland, J. Paavonen et al.* // *BMJ*. – 2012; 344:e1401.
20. *Swedish K. A.* Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study / *K. A. Swedish, S. H. Factor, S. E. Goldstone* // *Clin Infect Dis*. – 2012; 54:891–8.
21. Husein-ElAhmed H. Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of anogenital warts?: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2020;31:606–12.
22. Effect of human papillomavirus vaccine to interrupt recurrence of vulvar and anal neoplasia (VIVA): a trial protocol / *H. C. S. Karita, K. Hauge, A. Magaret et al.* // *JAMA Netw Open*. – 2019; 2:e190819.
23. Human papillomavirus infection: protocol for a randomized controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (HIPvac trial) / *M. L. Murray, J. Meadows, C. J. Dore et al.* // *BMC Med Res Methodol*. – 2018;18:125.
24. Human papillomavirus vaccination prior to loop electroexcision procedure does not prevent recurrent cervical high-grade squamous intraepithelial lesions in women living with human immunodeficiency virus: A randomized, double-blind placebo-controlled trial / *C. Firnhaber, A. Swarts V. Jezile et al.* // *Clin Infect Dis*. – 2021;73:e2211–6.
25. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM / *K. C. M. Gosens, van der R. P. Zee, van M. L. S. Heukelom et al.* // *AIDS*. – 2021; 35:1753.