

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.П. Козаченко, Г.З. Чкадуа, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

IMMUNOPROPHYLAXIS OF CANCER OF THE CERVIX UTERI

V.P. Kozachenko, G.Z. Chkagua, K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow

The prevention of cancer of the cervix uteri (CCU) is an interdisciplinary problem that may be solved only via joint efforts of gynecologists, oncologists, virologists, and immunologists. Since there is currently strong evidence for the viral origin of CCU, vaccination is prominent in its primary. The present paper considers and comparatively analyzes 2 different lines of biotherapy for CCU.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomaviruses, dendritic cells, vaccination, prevention

Проблема профилактики рака шейки матки (РШМ) является междисциплинарной, поскольку она может быть разрешена только путем совместных усилий гинекологов, онкологов, вирусологов и иммунологов.

Впервые серьезное предположение о возможной роли вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РШМ было высказано в середине 1970-х годов Н. zur Hausen. Исследования двух последних десятилетий подтвердили правильность этой гипотезы [1, 2].

Информационный бюллетень ВОЗ в июле 1996 г. внес окончательную ясность в длительно обсуждавшийся вопрос о роли вирусов в возникновении РШМ.

Папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [3]. По данным ВОЗ, число инфицированных ВПЧ за последние 10 лет увеличилось более чем в 10 раз, достигнув 23,5% населения. В РФ признаки ВПЧ выявляются у 15–34% населения общей популяции и у 44,9% пациенток с подозрением на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2].

В настоящее время известно свыше 120 типов ВПЧ, из них более 30 поражают половой тракт. Все виды ВПЧ делятся на 2 группы: высокого онкогенного риска, выявляемые в злокачественных опухолях, и низкого — обнаруживаемые при доброкачественных заболеваниях шейки матки. В группу высокого онкогенного риска входят вирусы типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, в группу низкого — 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 50.

Онкогенные типы ВПЧ, как правило, поражают переходную зону шейки матки, в которой могут возникнуть предраковые изменения. Риск инфицирования людей в течение жизни достигает 70–90 %. Это означает, что каждый человек, ведущий активную половую жизнь, может заразиться ВПЧ.

У многих инфицированных женщин ВПЧ может подвергнуться спонтанному удалению из организма. В то же время стойкий иммунитет в течение инфекционного процесса не формируется, поэтому возможна реинфекция тем же самым типом ВПЧ или даже несколькими типами.

Важную роль в возникновении РШМ помимо ВПЧ-инфекции играют и другие факторы риска. К ним относят: раннее начало половой жизни, наличие большого числа половых партнеров и частая их смена, наличие других ИППП, активное и пассивное курение, иммунодефицитное состояние. До сих пор специфические противовирусные препараты для подавления ВПЧ не существуют. Применяют 2 вида лечения: удаление патологически измененного эпителия шейки матки и стимуляция противовирусного иммунитета.

Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации [4–6]. Возраст людей в момент проведения вакцинации определяется в первую очередь их сексуальным поведением. Два основных фактора свидетельствуют о необходимости применения вакцин против ВПЧ-инфекции у девочек: 1) снижение возраста начала половой жизни, 2) неодинаковая иммуногенность вакцин против ВПЧ в различные возрастные периоды [6–8].

Сегодня доля сексуально активных подростков превышает 50%. Опыт половой жизни имеют 40% девочек и 60% мальчиков из числа обследованных в РФ. Мальчики обычно начинают половую жизнь раньше девочек, к 14-летнему возрасту многие из них уже имеют половые контакты. К возрасту 18 лет почти все юноши имеют тот или иной опыт половой жизни. Такое раннее вступление мальчиков в половую жизнь



обусловлено наблюдающейся гиперсексуальностью подростков и их более активной поведенческой реакцией.

Число девочек, вступающих в интимные отношения до 14 лет, значительно увеличивается и к 18 годам почти у 70% из них уже есть опыт половой жизни. При этом 10,3% девушек и 23,3% юношей имеют более 6 половых партнеров [7].

Поскольку РШМ является следствием инфицирования ВПЧ, он стоит в ряду заболеваний, которые можно предотвратить путем проведения вакцинации. На данном этапе существуют 2 профилактические вакцины против ВПЧ 16-го и 18-го типов на основе вирусоподобных частиц [9, 10]. При их изготовлении используют наиболее иммуногенные вирусные белки, полученные генно-инженерным способом. На основе самосборки они превращаются в вирусоподобные частицы, не содержащие ДНК. В связи с этим сами они не способны вызывать инфекционный процесс. Двухвалентная вакцина против ВПЧ 16-го и 18-го типов (церварикс) способна предотвратить более 70% случаев инфицирования, тетравалентная вакцина (гардасил) — около 80% случаев инфицирования.

Включение в вакцину большего числа типов ВПЧ может незначительно повысить ее эффективность при резком увеличении ее стоимости.

Нейтрализующие антитела против папилломавирусной инфекции являются основным фактором защиты. Уже через месяц после введения 3-й дозы вакцины практически у всех привитых определяется сероконверсия к каждому генотипу вируса, при этом уровни антител превышают естественные значения во много раз (10—100). Максимальный титр антител достигается через 7 мес после курса вакцинации. К 18-му месяцу происходит понижение, а затем достигается плато, сохраняющееся в течение как минимум 5 лет от момента вакцинации.

Использование противовирусных вакцин важно не только у девочек, но и у мальчиков, так как под влиянием высокоонкогенных типов ВПЧ возможно возникновение у мужчин онкопатологии полового члена. Помимо этого, они могут непреднамеренно передавать ВПЧ своим половым партнерам, тем самым подвергая их риску заражения с последующим возникновением РШМ. Около половины сексуально активных мужчин в США инфицированы ВПЧ в различные возрастные периоды жизни.

Как показали клинические исследования по оценке иммуногенности у лиц мужского пола, иммунный ответ на вакцинацию у мальчиков 9—15 лет аналогичен таковому у девочек и женщин в возрасте от 16 до 23 лет.

Иммунизация, направленная на профилактику РШМ и других инфекционных заболеваний, работает по одному принципу. Так как эффективность вакцинации против интраэпителиальных неоплазий и РШМ у подростков можно оценить только спустя многие годы, то на сегодняшний день возможно проследить ее результативность в основном у взрослых женщин. Как показывают клинические данные, иммунизация против ВПЧ эффективна и безопасна также у женщин 26—55 лет.

Тем не менее следует иметь в виду, что вакцинация не должна привести к изменению сексуального поведения в сторону распушенности.

Существуют и противопоказания к применению вакцины против папилломавирусной инфекции. К ним относят повышенную чувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. В случае возникновения симптомов повышенной чувствительности после введения вакцины дальнейшее проведение вакцинации противопоказано. Вторым противопоказанием служит наличие нарушений свертываемости крови, связанных с гемофилией, тромбоцитопенией или приемом антикоагулянтов. Однако они являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины, если только потенциальные преимущества вакцинации не превышают в значительной мере связанные с ней риски. При проведении вакцинации у таких лиц необходимо принять меры по снижению риска появления постинъекционной гематомы. Возможность применения вакцинации у беременных женщин не определена. Другими противопоказаниями для вакцинации служат сильные реакции в виде подъема температуры тела выше 40°C, гиперемия в месте инъекции диаметром >8 см или явления анафилаксии, коллапса, энцефалических реакций, афебрильных судорог. Временным противопоказанием является наличие острых и обострений хронических заболеваний. В этих случаях вакцинацию следует отложить до наступления выздоровления или ремиссии. Вакцины против папилломавирусной инфекции можно вводить одновременно в разных шприцах и в разные участки тела в сочетании с вакциной против гепатита В, дифтерийно-столбнячным анатоксином и поливакциной. Иммунный ответ при этом подобен таковому при раздельном проведении вакцинации. Следует иметь в виду, что первую дозу ВПЧ-вакцины желательно вводить изолированно, чтобы исключить реакции, связанные с применением других вакцин (дифтерийно-столбнячной и полиомиелитной).

Вакцина совместима с другими лекарственными препаратами. Так, применение анальгети-



ков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминов, а также комбинированных гормональных контрацептивов не оказывает влияния на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации.

Профилактическая массовая вакцинация против ВПЧ высокого риска дает обоснованную надежду на предупреждение возникновения РШМ в глобальном масштабе.

Если для предотвращения развития ВПЧ разработаны профилактические вакцины на основе рекомбинантных вирусных белков, которые вызывают образование защитных антител в организме, то для лечения папилломавирусной инфекции единые стандарты пока отсутствуют, и вся терапия, как правило, представляет собою сочетание различных иммуномодуляторов и хирургического метода лечения. Использование иммуномодуляторов относится к неспецифической терапии, так как они оказывают активирующее воздействие на иммунную систему общего характера, в связи с чем их эффективность при лечении папилломавирусной инфекции невысока. Для специфической терапии ВПЧ необходимо, чтобы в состав лекарственного средства входили вирусные антигены, способные вызывать иммунный ответ. Антительный ответ, который развивается после вакцинации квадριвалентной вакциной, способен лишь предотвращать заболевание ВПЧ, но не лечить инфекцию.

Специфический клеточный иммунный ответ реализуется за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые способны убить инфицированные вирусом клетки. Для того чтобы из «наивных» Т-лимфоцитов образовывались ЦТЛ, необходимо взаимодействие специфических лимфоцитов с антиген-презентирующими клетками (АПК), которые адекватно представляют вирусные антигены на своей поверхности в комбинации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) 1-го и 2-го классов. Кроме того, во взаимодействии АПК с лимфоцитами важную роль играют костимуляторные сигналы, а также цитокины, секретируемые АПК. В организме существует множество типов клеток, способных презентировать антигены, но наиболее мощными индукторами иммунного ответа считают дендритные клетки (ДК) [11].

ДК располагаются в тканях организма в «незрелом» состоянии. Незрелые ДК способны поглощать вирусы, бактерии, погибшие клетки, белки и иммунные комплексы. Если после захвата антигена ДК на клетку будут воздействовать факторы воспаления, то произойдет ее дифференцировка (созревание), в результате чего она будет способна мигрировать в регио-

нарный лимфатический узел, где сможет представить переработанные антигены специфическим Т-лимфоцитам [12]. В результате этого взаимодействия сформируются ЦТЛ, о чем говорилось выше. Простое введение вирусных белков в организм приведет лишь к образованию защитных антител, что, собственно, и наблюдается при вакцинации квадριвалентной вакциной, но не приводит к развитию клеточного иммунного ответа.

После того как был разработан метод получения ДК вне организма, их стали активно исследовать в отношении клинического применения для специфической иммунотерапии (ИТ) различных заболеваний [13]. Все зависит от того, каким антигеном будут нагружены ДК. Если это опухолевый антиген, то ДК можно применять при онкологических заболеваниях, если вирусный — при вирусных инфекциях и т.д. Клиническое использование ДК, нагруженных антигенами, для стимуляции специфического иммунного ответа стали относить к подразделу ИТ, а именно — вакцинотерапии [14]. На сегодняшний день наиболее распространенным способом получения ДК является их культивирование из моноцитов периферической крови. В присутствии ряда цитокинов моноциты дифференцируются в незрелые ДК, и на этой стадии к ДК добавляют антиген, который они интенсивно захватывают. Для окончательной дифференцировки (созревания) к ДК добавляют провоспалительные цитокины, в результате чего они приобретают достаточную иммуностимуляторную активность. Зрелые и нагруженные антигеном ДК вводят больному внутрикожно в несколько точек по ходу лимфатических коллекторов [15].

Ключевым моментом для вакцинотерапии является выбор антигена, которым будут нагружать ДК. При папилломавирусной инфекции выбор доступных вирусных антигенов невелик. Во-первых, это квадριвалентная вакцина, содержащая белок L1 ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. Достоинством применения квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов является ее стандартность и известное число рекомбинантных белков. Между тем основной недостаток данного подхода заключается в том, что вакцина содержит всего 1 тип вирусного антигена — поверхностный белок L1, что, безусловно, уменьшает возможность генерации эффективного клеточного иммунного ответа. Помимо этого, содержание рекомбинантных белков невысокое, и оно в десятки раз меньше, чем содержание вспомогательных веществ, входящих в состав вакцины. И наконец, в данном случае можно рассматривать вакцино-

терапию только 4 типов ВПЧ, тогда как потенциально онкогенными могут быть и другие типы вируса папилломы.

Во-вторых, источником вирусных антигенов для нагрузки ДК может служить сам вирус, полученный из мазка цервикального канала. Главным достоинством этого подхода является то, что в качестве антигена выступает сам ВПЧ со всем разнообразием вирусных белков. В этом случае будет развиваться более мощный противовирусный иммунный ответ, направленный по нескольким вирусным антигенам. Преимущество использования мазка цервикального канала перед применением квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов состо-

ит в возможности проведения терапии пациентов, инфицированных различными типами ВПЧ, а не только 6, 11, 16 и 18-м. Слабым местом данного подхода является неизвестная вирусная нагрузка материала из цервикального канала. При небольшом количестве вируса нагрузка ДК будет слабой, а вакцинотерапия в итоге — малоэффективной.

С учетом изложенного выше следует подчеркнуть, что, несмотря на существенные успехи, достигнутые в исследовании папилломавирусной инфекции, дальнейшая разработка методов иммунопрофилактики и ИТ РШМ представляется нам чрезвычайно перспективным направлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф.Л. Папилломавирусы человека как этиологический фактор развития рака женских половых органов. В кн.: Клиническая онкология. М.: Медицина, 2005. с. 6—11.
2. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: НТЛ, 2002.
3. Bosch E.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in cervical neoplasia. Vaccine 2008;26(Suppl. 10):1—16.
4. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Эпидемиол и вакцинопроф 2007;6(37):47—51.
5. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Роговская С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака. Гинекология 2007;9(1):15—20.
7. Уварова Е.В. Медико-социальный взгляд на проблему репродуктивного поведения девочек-подростков в РФ. Жен репродукт здор 2007;(5):6—11.
8. Horlik G., Shaw F.E., Gorji M., Fishbein D.B. Delivering new vaccines to adolescents: the role of school-entry laws. Pediatrics 2008;121(Suppl. 1):579—84.
9. Garland S.M., Hernandez-Aula, Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356:1928—43.
10. Herper D.M., Franco E.J., Wheeler C.M. et al. Sustainer efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-live particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 follow-up from a randomized control trial. Lancet 2006;367:1247—55.
11. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998;392:245.
12. Guernonprez P., Valladeau J., Zitvogel L. et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annu Rev Immunol 2002;20:621.
13. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. и др. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. Рос биотерапевт журн 2002;3:56.
14. Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Чкадуа Г.З. и др. Вакцинотерапия метастатической меланомы с использованием дендритных клеток: клиническое исследование I/II фазы. Рос биотерапевт журн 2007;2:39.
15. O'Neill D., Adams S., Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. Blood 2004;104:2235.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
 на 2009 г. можно в любом отделении связи.
 Подписной индекс в каталогах:
 «Почта России» — **12286**,
 «Пресса России» — **42166**.

