
ЛЕКЦИИ

УДК: 618.146–006.6:616.988–084:615.37

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л.А. Коломиец

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Представлены современные данные о возможности вакцинации против папилломавирусной инфекции в качестве первичной профилактики рака шейки матки. Рассматриваются этиологические моменты рака шейки матки, существующие профилактические вакцины, перспективы их использования в первичной профилактике рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, профилактические вакцины, первичная профилактика.

VACCINATION AGAINST PAPILLOMA-VIRUS INFECTION:
NOVEL APPROACHES TO CERVICAL CANCER PREVENTION

L.A. Kolomiets

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, RAMS, Tomsk

The novel approaches to vaccination against papilloma-virus infection as a primary prevention of cervical cancer have been described. Etiological aspects of cervical cancer, preventive vaccines and their potential use in primary prevention of cervical cancer are considered.

Key words: cervical cancer, papilloma-virus infection, preventive vaccines, primary prevention.

Рак шейки матки (РШМ) является значимой как медицинской, так и социальной проблемой. Ежегодно в мире выявляется 500000 новых случаев РШМ, причем 275000 женщин умирают от этой патологии, в Европе ежегодно отмечается 33000 заболевших и 15000 умерших (Ferlay et al., 2001, 2004). В РФ ежегодно регистрируется более 12000 женщин с этим заболеванием, что составляет около 5 % от всех злокачественных опухолей и 31 % от злокачественных новообразований женских половых органов. В последние годы отчетливо выражена тенденция роста заболеваемости и смертности от РШМ женщин в возрасте моложе 39 лет.

Анализ структуры заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России в разных возрастных группах в 2005 г. выявил, что РШМ занимает первое место как в структуре заболеваемости, так и смертности в возрасте от 15 до 39 лет (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007). Не отмечено существенных

различий в распределении вновь выявленных больных по стадиям опухолевого процесса. Продолжает оставаться высоким удельный вес запущенных стадий заболевания – более 40 % (Чиссов В.И. с соавт., 2000). В то же время выживаемость больных РШМ прежде всего определяется стадией заболевания, если при 0 стадии (FIGO) выживаемость составляет 100 %, то при III стадии – 30–50 %, а при IV – 15–40 % (Сводные данные клиник разных стран, Petterson F., 1995; Ferlay et al., 2004).

Традиционные программы скрининга рака шейки матки, включающие цитологическое исследование мазков, взятых с эпителиального покрова шейки матки, являются основой программ, направленных на раннее выявление предрака и рака шейки матки в развитых странах в течение нескольких десятилетий (WHO. Comprehensive cervical cancer control, 2006). Эффективность этого метода скрининга изучалась в когортных исследованиях, на больших популяциях, и было

показано, что взятие мазков каждые 3–5 лет снижает заболеваемость и смертность от РШМ (Boyle P., Autier P., Bartelink H. et al., 2003). Снижение смертности на 20–60 % достигнуто проведением скрининговых программ в Европе и Северной Америке (IARC Scientific Publications № 155, 2002; Quinn M., Babb P., Jones J., Allen E., 2006). При этом попытки внедрения цервикального скрининга в развивающихся странах не привели к ожидаемому снижению частоты РШМ ввиду недостаточного контроля над качеством мазков, неэффективности системы транспортировки их в лабораторию, некачественного выполнения микроскопии и т.д. (Sankaranarayanan R., Budukh A., Rajkumar R., 2001; Goldie S., Kuhn L., Denny L. et al., 2001). В России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25 %, причем в течение последних 10 лет эффективность их существенно не повысилась. В 1992 г. рак шейки матки был диагностирован во время профилактических осмотров у 24 % вновь выявленных больных, в 1998 г. – у 23,9 %, в 2002 г. – у 25,5 % (Козаченко В.П., 2001).

Папилломавирусная инфекции как причина развития РШМ

Многочисленными эпидемиологическими, клиническими и молекулярно-биологическими исследованиями установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусами папиллом человека (ВПЧ) (Zur Hausen, 1997; Parkin D.M., 2006; IARC, Vol. 90, 2006). Различные типы ВПЧ выявляются в 99,7 % биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах. Известно более 120 типов ВПЧ, которые подразделяются на высокоонкогенные и низкоонкогенные типы. В группу высокого онкологического риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го типов. Известно, что наиболее часто выделяемыми при РШМ типами ВПЧ являются 16-й и 18-й, которые составляют около 70,7 % всех случаев, а в сочетании с 31-м и 45-м типами РШМ выявляется в 80–82 % наблюдениях (Koutsky L., 1997; Munoz N., Bosch F.X., De Sanjose S. et al., 2003, 2004; Clifford G.M. et al., 2003, 2005).

Исследования последних лет показали, что большинство женщин на протяжении жизни инфицируются данным вирусом. Так, до 82 % женщин считаются инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта (Brown D.R. et al., 2005), при этом даже при одном партнере 20 % женщин заражены (Ley S. et al., 1991), поэтому наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции отмечается у женщин в возрасте до 30 лет (Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., 2002; Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al., 1998). Удельный вес обнаружения ВПЧ в различных возрастных группах показал, что у женщин в возрасте 20–29, 30–39, 40–49, 50–65 лет он составляет 33, 15,9 и 6 % соответственно (Smith E.M. et al., 2004). В РФ признаки ВПЧ-инфекции выявляются у 15–34 % общей популяции и у 44,9 % пациентов, обследуемых на наличие заболеваний, передающихся половым путем (Кулаков В.И., 2007; Прилепская В.Н., 2007). С течением времени вирус преимущественно элиминируется из организма самостоятельно, но у части женщин отмечается его персистирующее носительство. Особенностью инфекции является то, что в силу эпителиофильности вируса в крови он не обнаруживается, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не во всех случаях инфицирования – приблизительно в половине. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительную надежную защиту от развития ракового заболевания (Koshiol J.E. et al., 2006). Кроме того, в настоящее время доказано, что онкогенные типы ВПЧ считаются причиной развития рака других локализаций: вульвы и влагалища, анального рака, ротовой полости, пениса у мужчин (Munoz N. et al., 2003; Frisch M., 2002; Daling J.R. et al., 2002; Partridge J.M., Koutsky L.A., 2006; Gillison M.L., Lowy D.R., 2006). Персистенция вируса папилломы низкого онкогенного риска (чаще 6-го и 11-го) является причиной развития экзофитных кондилом, субклинических форм инфекции гениталий, рецидивирующего респираторного папилломатоза, хронического цервицита и др. (Wiley D.J. et al., 2002). Доказательство того, что РШМ является последствием ВПЧ-инфекции, поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации. Это потребовало создания профилактических вак-

цин против штаммов папилломавируса, которые наиболее часто ассоциируются с развитием новообразования.

Профилактические вакцины: история создания и механизм действия

Процесс создания вакцин против ВПЧ был сложным, поскольку до настоящего времени не существует перmissive клеточной системы для размножения ВПЧ *in vitro*. Мишенью реализации превентивного эффекта вакцины явился основной капсидный белок ВПЧ L1. Геном папилломавируса содержит 8–10 генов, которые в зависимости от типа вируса подразделяются на ранние и поздние. В процессе озлокачествления наиболее важную роль играют так называемые ранние белки E6 и E7, которые интегрируют в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. Они считаются перспективными для создания терапевтических вакцин. Поздние гены кодируют синтез капсидных белков. Сферическая поверхность вируса состоит из 360 копий белка L1 и 12 копий белка L2 (Munger K. et al., 2004). После инфицирования эпителия вирусом папилломы в его верхних слоях отмечается продукция большого количества капсидных белков, формирующей оболочку вируса, в которую упаковывается вирусная ДНК. Наибольшей иммуногенностью обладают поздние капсидные белки, поэтому L1-главный белок вирусного капсида был избран мишенью для создания профилактической вакцины, способной предотвратить продукцию ВПЧ. Важным этапом в истории вакцины против ВПЧ явилось создание австралийскими учеными рекомбинантной вирусоподобной частицы, которая была синтезирована искусственным путем и не содержала геномного материала, т.е. ДНК ВПЧ. Вирусоподобная частица была создана путем экзогенной экспрессии белка L1 в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.). Она не способна вызвать инфицирование, однако хорошо стимулирует продукцию нейтрализующих антител, которые впоследствии связываются с капсидом ВПЧ при инфицировании.

Иммунитет против ВПЧ является типоспецифическим или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом. Введение вакцины приводит к стимуляции вы-

работки антител, цель которых распознавание и нейтрализация чужеродных белков. Антитела синтезируются плазматическими клетками В-лимфоцитами, которые обладают длительной памятью, что является важным компонентом, поскольку благодаря клеточной памяти при будущем контакте с возбудителем-антигеном запускается новый процесс выработки нейтрализующих антител, что важно для создания долговременного иммунитета. Дополнительно к антигену в вакцину вводят специальные вещества – адъюванты, например соли алюминия, которые используются во многих современных вакцинах для усиления иммунного ответа. В настоящее время созданы две профилактические ВПЧ-вакцины.

Квадривалентная вакцина Гардасил

Более чем в 80 странах мира зарегистрирована квадривалентная вакцина Гардасил (компания MSD – Мерк Шарп и Доум) и входит в Национальный календарь прививок нескольких стран. При создании данной вакцины системой экспрессии были дрожжевые клетки. Схема введения вакцины – внутримышечно в виде 3 инъекций с интервалом 2 и 6 мес (0–2–6). В клинических исследованиях подтверждена эффективность вакцины уже более 5 лет (Villa L. et al., 2006). Вакцина эффективна против заболеваний, вызываемых ВПЧ типов 6, 11, 16, 18. В клинических исследованиях, включающих более 25000 человек, вакцина показала 100 % эффективность в профилактике CIN 1–3, РШМ, рака вульвы, влагалища, а также 99 % эффективность в профилактике генитального кондиломатоза. Вакцина «Гардасил» была зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ с разрешением к применению в России с ноября 2006 г., с показанием к применению у детей и подростков в возрасте 9–17 лет и молодых женщин в возрасте 18–26 лет. Иммуногенность вакцины чрезвычайно высока, и через 1 мес после 3 инъекций сероконверсия определяется у 99 % вакцинированных. В настоящее время появились данные о высокой эффективности квадривалентной вакцины (близкой к 100 %) и через 5 лет. Кроме того, на Международной конференции по папилломавирусам (2006) были

представлены данные о том, что Гардасил нейтрализовал два дополнительных онкогенных типа ВПЧ – 31 и 45, которые не содержатся в вакцине.

Вакцина Гардасил в клинических исследованиях показала высокую безопасность, после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. По данным проведенных клинических исследований, они встречаются с частотой не более 1 %. Вакцина Гардасил отнесена к категории «В» по беременности, что свидетельствует о том, что данных о нежелательном воздействии этой вакцины на фертильность и беременность не имеется. Ее разрешено вводить кормящим женщинам.

Бивалентная вакцина Церварикс

Бивалентная (против 16-го и 18-го типов) вакцина Церварикс (компания GSK – Глаксо-СмитКляйн) недавно зарегистрирована в Австралии. В нашей стране поданы документы для ее регистрации. Отличием данной вакцины от Гардасила (кроме отсутствия антигенов ВПЧ 6 и 11) является новый адъювант, обеспечивающий большую иммуногенность. Схема введения вакцины 0–1–6 мес. Оценка эффективности после 3 инъекций показала, что сероконверсия через 7 мес сохраняется у 100 % женщин, через 5 лет наблюдения стойкий титр сохраняется у 98 % пациенток. Отмеченный общий уровень антител был в 16–26 раз выше, чем при естественном течении папилломавирусной инфекции. Также отмечена перекрестная реакция вакцины в отношении 31-го и 45-го типов ВПЧ, обеспечивающая более широкий спектр защиты от онкогенных типов ВПЧ (Harper D.M. et al., 2006). При клиническом испытании была показана 100 % эффективность вакцины для профилактики CIN и персистирующей папилломавирусной инфекции. Вакцина Церварикс в клинических исследованиях показала высокую безопасность. После введения вакцины отмечен ряд побочных эффектов, свойственных практически любой вакцине: возможно повышение температуры тела, образование отека или припухлости в месте инъекции, болезненность. В то же время значимой разницы в возникновении симптоматики по сравнению с группой плацебо не выявлено.

Перспективы вакцинации против ВПЧ

В настоящее время оценить эффективность вакцинации против ВПЧ очень сложно. В то же время рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые исследования с участием девушек-подростков и молодых женщин показали многообещающие результаты использования двух кандидатных вакцин.

Комбинированный анализ результатов исследования и последующего 5-летнего наблюдения вакцинации как Гардасилом, так и Цервариксом показал 100 % защиту от всех степеней CIN. Дополнительно было показано, что вакцинация обеспечивает перекрестную защиту у 40,6 % вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса. Максимальная выраженность иммунного ответа отмечалась сразу по завершении курса вакцинации. Антитела сохранялись на протяжении 5 лет последующего наблюдения. Кроме того, доказана нейтрализующая способность вырабатываемых антител. Сравнительный анализ использования двух вакцин против ВПЧ 6/11/16/18 (Gardasil MSD) и вакцины против 16/18, содержащей адъювант ASO4-монофосфорил липида А (Cervarix GSK), показал, что AOS4 вызывает более длительный иммунный ответ, превосходящий таковой при использовании солей алюминия. Кроме того, было показано, что серологический ответ на введение двухвалентной вакцины был в 2 раза выше у девочек 10–14 лет, чем у женщин 15–25 лет, что указывает на целесообразность прививок в более раннем возрасте (Franco E., Harper D., 2005). Актуальным остается вопрос об эффективности вакцинации для женщин более зрелого возраста, учитывая, что средний возраст больных РШМ в настоящее время составляет 54,6 года. Женщины старших возрастных групп также могут получить профилактическую пользу от вакцинации, но не во всех случаях одинаковую. На модели квадριвалентной вакцины было показано, что отмечалось снижение частоты заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-вакцинным типом у женщин, которые на момент вакцинации были ВПЧ-позитивными, но у которых еще не было отмечено сероконверсии. Для ВПЧ-позитивных

женщин при наличии сероконверсии этого не отмечено. В 2006 г. представлены данные американского общества клинических онкологов об уровне антител после вакцинации бивалентной вакциной у 666 женщин различных возрастных групп: 15–26, 26–35, 36–45 и 46–55 лет. Выявлено, что во всех возрастных группах через 7 и 12 мес уровень антител выявлялся в 100 % случаев и был в 16–25 раз выше, чем при естественном течении. Титр антител в старших возрастных группах был таким же или выше, чем у женщин в группе 15–25 лет, при наблюдении в течение 4,5 года и имел 100 % эффективность против 16-го и 18-го типов ВПЧ. Кроме того, отмечена перекрестная реакция в отношении 31-го и 45-го типов.

Несмотря на положительные результаты клинических исследований вакцин реальные последствия широкомасштабной вакцинации, которая приведет к снижению заболеваемости от злокачественной патологии, ассоциированной с ВПЧ, станут достоянием не ранее чем через два десятилетия. В то же время, как показывают результаты математического моделирования, внедрение вакцины позволит существенно снизить заболеваемость РШМ в развитых странах. Например, вакцинация 75–100 % населения Германии позволит снизить заболеваемость РШМ на 53–70 % через 15 лет (Schneider A., et al., 2006). Безусловно, вакцинация не может подменить собой скрининговые программы, однако она позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, сократить расходы здравоохранения за счет увеличения интервала в скрининговых программах.

В то же время остается ряд вопросов медицинского, экономического, общеобразовательного и психологического характера вакцинации против ВПЧ, которые еще требуется решить. В первую очередь, к ним относятся вопросы организационного плана, решение которых способствовало бы включению вакцинации против ВПЧ в государственные программы вакцинации населения:

- определение наиболее приемлемого возраста для вакцинации подростков в России (возможно, 10–14 лет, когда отсутствует су-

щественная «прививочная нагрузка», имеется минимальный риск предшествующего инфицирования и максимально высока иммуногенность вакцины);

- изучение экономической эффективности программ массовой иммунизации против ВПЧ. Для стран с низким подушевым доходом (менее 825\$ на одного человека) экономически обоснованной цена вакцины для массовой иммунизации должна быть менее 60\$, в настоящее время – 360\$;

- повышение общеобразовательного уровня среди акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров и санитарной культуры женского населения, разъяснение необходимости вакцинации против ВПЧ. Анализ уровня знаний врачей о ВПЧ в европейских странах и России показал, что в Европе 85 % гинекологов и 93 % педиатров знают, что ВПЧ является причиной развития РШМ, в России – только 21 %. В Европе 93% врачей имеют информацию о профилактической вакцине против ВПЧ, в России – 28 %. Достаточно низким остается и уровень знаний об этой проблеме среди женского населения. Опрос более 5000 женщин в различных странах Европы показал, что только 17 % из них информированы о том, что ВПЧ вызывает РШМ, 17 % отметили, что основным путем передачи инфекции является половой, в России из 587 опрошенных женщин только 4 % считали ВПЧ причиной развития РШМ. Интерес к проблеме вакцинации и желание вакцинироваться проявили 85–90 % женщин европейских стран, в РФ большинство женщин не знают о профилактических вакцинах против ВПЧ (Прилепская В.Н., 2006; SPMSD, 2007);

- требует дальнейшего изучения вопрос о возможности создания коллективного иммунитета в отношении онкогенных типов ВПЧ и решение вопроса о необходимости вакцинации подростков мужского пола и мужчин, целесообразности создания мультивалентной вакцины.

Несмотря на многие еще не решенные вопросы, полученные и накапливаемые в настоящее время данные позволяют уже сейчас рассматривать вакцинацию как вполне реальный путь борьбы с РШМ в качестве первичной профилактики.

Поступила 1.02.08