

В.П.КОЗАЧЕНКО, Г.З.ЧКАДУА, К.И.ЖОРДАНИЯ, Ю.Г.ПАЯНИДИ, ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Иммунопрофилактика

РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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 в возникновении РШМ были высказаны в середине 70-х годов прошлого века Н. zur Hausen. Исследования двух последних десятилетий подтвердили правильность этого предположения [1, 2]. Информационный бюллетень ВОЗ в июле 1996 г. внес окончательную ясность в длительно дискутируемый вопрос о роли вирусов в возникновении РШМ. Папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [10]. По данным ВОЗ, число инфицированных ВПЧ за последние 10 лет увеличилось более чем в 10 раз. В РФ признаки ВПЧ выявляются у 15–34% населения общей популяции и у 44,9% пациенток с подозрением на наличие ИППП [2].

В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ. Из них более 30 поражают половой тракт. Все виды ВПЧ делятся на две группы: высокого онкогенного риска, выявляемые в злокачественных опухолях, и низкого онкогенного риска, обнаруживаемые при доброкачественных заболеваниях шейки матки. 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 спонтанно исчезать из организма. В то же время стойкий иммунитет при этой инфекции не формируется и возможна реинфекция.

Важную роль в возникновении РШМ играют и другие факторы риска. К ним относятся: раннее начало половой жизни,

наличие большого числа половых партнеров и частая их смена, наличие других инфекций, передающихся половым путем, активное и пассивное курение, иммунодефицитное состояние.

До сих пор специфических противовирусных препаратов для подавления ВПЧ не существует. Применяются два вида лечения: удаление патологически измененного эпителия шейки матки и стимуляция противовирусного иммунитета.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации [3, 5, 6]. Возраст вакцинации определяется в первую очередь сексуальным поведением. Два основных фактора свидетельствуют о необходимости применения вакцин против ВПЧ-инфекции у девочек. Первый — снижение возраста начала половой жизни, второй — неодинаковая иммуногенность вакцин против ВПЧ в различные возрастные периоды [6, 7, 14].

В настоящее время доля сексуально активных подростков превышает 50%. 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, начинающих половую жизнь до 14 лет, значительно увеличивается с возрастом, а к 18 годам почти 70% из них уже имеют опыт половой жизни. При этом 10,3% де-

вушек 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. В настоящее время существуют две профилактические вакцины против ВПЧ 16 и 18 типов на основе вирусоподобных частиц [11, 13]. При их изготовлении используются наиболее иммуногенные вирусные белки, полученные генно-инженерным способом. На основе самосборки они превращаются в вирусоподобные частицы, не содержащие ДНК. Поэтому они не способны сами вызывать инфекционный процесс. Двухвалентная вакцина против ВПЧ 16 и 18 типов (Церварикс) способна предотвратить более 70% случаев инфицирования. Тетравалентная вакцина (Гардасил) предотвращает 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 третьей 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 мес. происходит понижение, а затем достигается плато, сохраняющееся в течение 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

Каждый день в России
рак шейки матки
уносит **17** жизней¹.

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Всё, что возможно!

Подумайте, застрахованы ли Вы и
Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми
типами вируса папилломы человека
(ВПЧ).² 8 из 10 женщин инфицируются
этим вирусом в течение жизни³, и
чаще - в молодом возрасте.²

Уже есть вакцина, которая
помогает предотвращать
заболевания, связанные с ВПЧ.²
Защитите своё будущее
уже сегодня!

**Обратитесь к Вашему
врачу или звоните по
тел.: 8-800-555-8888**

1. Экологические новообразования в России в 2006 году
(заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и
профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadachi B, et al. A longitudinal study of
genital human papillomavirus infection in a cohort of closely
followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182 - 92.

Для большей информации
по этому вопросу посетите сайт
www.hpv-vaccine.ru



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

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 такому у девочек и женщин в возрасте от 16 до 23 лет.

Иммунизация, которая направлена 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 через многие годы, то на сегодняшний день ее результативность оценивается в основном у взрослых женщин. Как показывают клинические данные, иммунизация против ВПЧ эффективна и безопасна также у женщин 26–55 лет.

Однако 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 относятся повышенная чувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. В случае возникновения симптомов повышенной чувствительности после введения вакцины дальнейшее проведение вакцинации противопоказано. Вторым противопоказанием являются нарушения свертываемости крови, связанные с гемофилией, тромбоцитопенией или приемом антикоагулянтов. Однако они являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины. Если решено провести вакцинацию у таких лиц, необходимо принять меры по снижению риска появления постинъекционной гематомы. Возможность применения вакцинации у беременных женщин не определена. Другими противопоказаниями для вакцинации являются сильные реакции в виде подъема температуры выше 40°C, гиперемия в месте инъекции диаметром более 8 см или явления анафилаксии, коллапса, энцефалических реакций, афибрильных судорог. Вре-

менными противопоказаниями служат острые заболевания и обострения 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 с вакциной против гепатита В, дифтерийно-столбнячным анатоксином и с полиовакциной. 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 введением других вакцин (дифтерийно-столбнячной и полиомиелитной).

Вакцина совместима с другими лекарственными препаратами. Так, применение анальгетиков, 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 заражения ВПЧ разработаны профилактические вакцины на основе рекомбинантных вирусных белков, вызывающие образование защитных антител в организме, то для лечения папилломавирусной инфекции единых стандартов пока не разработано, и вся терапия, как правило, представляет собою сочетание различных иммуномодуляторов и хирургического метода лечения. Использование иммуномодуляторов относится к неспецифической терапии, так как они оказывают активизирующее воздействие на иммунную систему общего характера, в связи с этим 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 клетки, инфицированные вирусом. 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 комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I и II классов. Помимо этого, во взаимодействии антиген-презентирующих клеток с лимфоцитами важную роль играют ко-стимуляторные сигналы, а также цитокины, секретируемые АПК. В организме много типов клеток, которые способны презентировать антигены, но наиболее мощными индукторами иммунного ответа считаются дендритные клетки [9].

Дендритные клетки располагаются в тканях организма в «незрелом» состоянии. Незрелые ДК способны поглощать вирусы, бактерии, погибшие клетки, белки и иммунные комплексы. Если после захвата антигена дендритной клеткой на клетку будут воздействовать факторы воспаления, то произойдет ее дифференцировка (созревание), в результате чего она будет способна мигрировать в регионарный 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 приведет 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 различных заболеваний [8]. Все зависит от того, каким антигеном будут нагружены ДК. Если это опухолевый антиген, то ДК можно применять при онкологических заболеваниях, если это вирусный антиген, то при вирусных инфекциях и т.д. Клиническое

применение ДК, нагруженных антигенами для стимуляции специфического иммунного ответа, стали относить к подразделу иммунотерапии, а именно вакцинотерапии [4]. 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 полученные ДК приобретают достаточную иммуностимуляторную активность. Зрелые и нагруженные антигеном ДК вводят больному внутривенно 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, она содержит L1 — белок ВПЧ 6, 11, 16 и 18 ти-

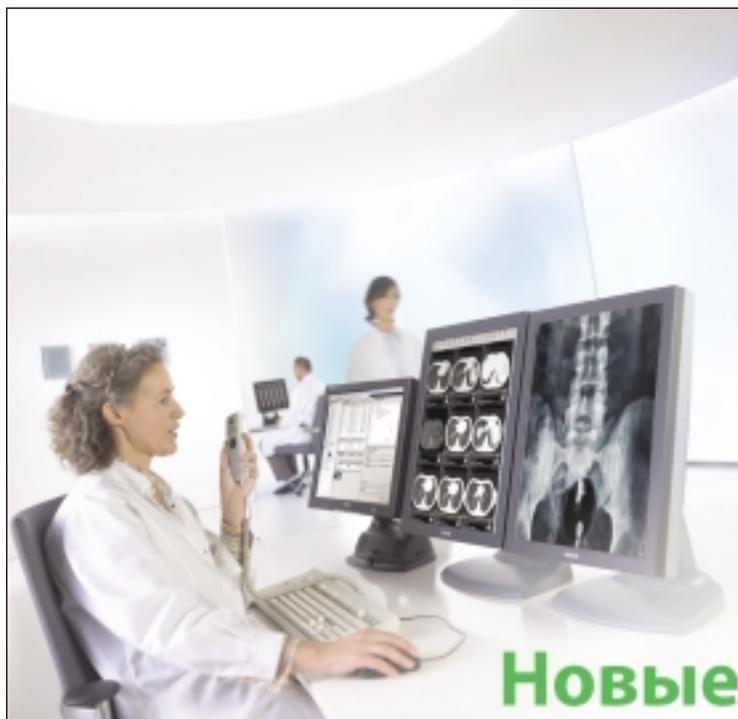
пов. Достоинством применения квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов является ее стандартность и известное количество рекомбинантных белков. Между тем основной недостаток данного подхода заключается в том, что вакцина содержит всего один тип вирусного антигена — поверхностный 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 вести речь о вакцинотерапии только четырех типов ВПЧ, тогда как потенциально онкогенными могут быть и другие типы вируса папилломы. Во-вторых, источником вирусных антигенов для загрузки 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 использованием квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов — возможность проводить терапию пациентов, инфицированных различными типами ВПЧ, а не только 6, 11, 16 и 18 типами. Слабым местом данного подхода является неизвестная вирусная нагрузка материала из цервикального канала. В случае если количество вируса будет небольшим, то нагрузка ДК будет слабой, и в итоге вакцинотерапия будет малоэффективной.

Исходя из вышеизложенного, следует подчеркнуть, что, несмотря на существенные успехи, достигнутые в исследовании папилломавирусной инфекции, дальнейшая разработка методов иммунотерапии и иммунотерапии РШМ представляется нам чрезвычайно перспективным направлением.



*Список литературы
вы можете запросить в редакции.*



**Новые
технологии в
гинекологии**



XXII Международный конгресс

с курсом эндоскопии
8-11 июня 2009 года

Место проведения

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И.Кулакова»

Организаторы:

 МЕДИ Экспо



Министерство здравоохранения и социального
развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов

(РАГЭ)

Общество репродуктивной медицины и хирургии

(ОРМХ)

Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

тел./факс: +7 (495) 721 88 66

e-mail: expo@medexpo.ru

www.reproductive-congress.ru