

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Вакцинация против вируса папилломы человека: достижения и перспективы

(в помощь практикующему врачу)

В.Н.Прилепская

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова», Москва
(дир. – академик РАМН Г.Т.Сухих)

В последние годы проблеме профилактики рака шейки матки (РШМ) во всем мире придается особое значение не только ввиду высокой частоты этого заболевания и смертности от него, но и в связи с появившимися новыми возможностями и научными открытиями, поставившими это заболевание в ряд полностью предотвратимых.

Ежегодно в мире регистрируется 500 тыс. новых случаев РШМ и 270 тыс. смертей, вызванных цервикальным раком.

В России, по данным 2008 г., заболеваемость составила 13,8 на 100 тыс. женского населения. Смертность очень высока: 6000–8000 женщин ежегодно умирают от этого заболевания, а ежегодный прирост его среди молодых женщин составляет от 2 до 5%. Особую тревогу вызывает возрастающая частота запущенных стадий РШМ у молодых и увеличение смертности среди женщин 35–40-летнего возраста.

Доказано, что рак аногенитальной области ассоциирован с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и развивается путем длительного процесса поражения многослойного плоского эпителия. В настоящее время изучено более 200 типов ВПЧ, 40 из них могут вызывать патологические процессы половых органов.

Низкоонкогенные типы, например 6 и 11, вызывают образование генитальных кондилом, наиболее онкогенные типы ВПЧ – 16 и 18 – могут приводить к злокачественной трансформации органов аногенитального тракта, вызывая такие заболевания, как РШМ, рак влагалища, вульвы, пениса, гортани новорожденных и др.

Роль ВПЧ в генезе заболеваний шейки матки, его свойства и особенности изучаются давно и очень интенсивно. Особая роль в изучении и обосновании доказательств его связи со злокачественными заболеваниями принадлежит немецкому ученому Harald zur Hansen – профессору, научному директору германского Центра по изучению рака (Heidelberg, Germany). 2008 г. ознаменовался присуждением ему Нобелевской премии за открытие роли ВПЧ в генезе РШМ. Работы этого выдающегося ученого, его соратников и других ученых мира явились основой для вакцинопрофилактики ВПЧ.

Известно, что вакцинопрофилактика – наиболее эффективный и экономически выгодный метод изо всех медицинских вмешательств. По крайней мере 26 заболеваний в настоящее время можно предотвратить с помощью вакцинопрофилактики.

ВПЧ – вакциноуправляемая инфекция, что ставит ее в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.

Но это ВПЧ. А рак шейки матки? Можно считать предотвращение заражения ВПЧ предотвращением рака?

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) декларировала, что предотвращение заражения и персистенция вируса папилломы человека однозначно можно считать профилактикой РШМ. Другими словами, вакцинация против ВПЧ является вакцинацией против РШМ. Но, безусловно, должно пройти время, чтобы

этот тезис нашел подтверждение в клинической практике, несмотря на то что получено множество доказательств его обоснованности, что будет показано дальше.

Процесс создания вакцин против ВПЧ был чрезвычайно сложен, поскольку этот вирус не размножается и не выращивается на искусственных средах, в связи с чем его изучение затруднено.

ВПЧ – относительно небольшой вирион, который содержит двухцепочечную ДНК в сферическом капсиде, в свою очередь капсид построен из двух структурных протеинов (L1 и L2). В силу эпителиофильности вируса в крови он не обнаруживается. Выработка антител иммунной системой отмечается не во всех случаях инфицирования.

Уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительную, надежную защиту от развития заболевания. ВПЧ обладает рядом свойств, позволяющих избежать им-

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Эффективность вакцины Гардасил в предотвращении аногенитальных кондилом и интраэпителиальных неоплазий вульвы и влагалища, обусловленных HPV типа 16 или 18 (комбинированный анализ 3 исследований)

Показатель	Гардасил		Плацебо		95% ДИ
	число женщин	случаи заболевания	число женщин	случаи заболевания	
Аногенитальные кондиломы VIN 1 или VaIN 1	7769	0	7741	24	83,4–100
VIN2/3 или VaIN2/3	7769	0	7741	10	55,5–100

Примечание. По: Тарасов А.С., Румянцева А.Г. *Вопр. гематол., онкол. и иммунол. в педиатр.* 2007; 6 (3). ДИ – доверительный интервал.

мунной защиты, репликационный цикл ограничен эпителием, отсутствует виремия, цитолиз и воспаление. Вместе с тем наблюдается местная иммуносупрессия за счет действия вирусных белков.

ВПЧ как бы «обманывает» иммунные защитные механизмы, что позволяет ему персистировать.

Вакцины призваны помочь иммунной системе распознать и разрушить HPV на ранней стадии контакта до проникновения в эпителиоциты и тем самым предотвратить развитие клинических симптомов, связанных с инфицированием и обеспечить элиминацию из организма клеток, пораженных вирусом. При этом было доказано, что нейтрализующие антитела в сыворотке крови – ключевой фактор защиты.

Революционной вехой в истории создания вакцины против ВПЧ явилось изобретение австралийскими учеными вирусоподобной рекомбинантной частицы, синтезированной искусственным путем и не содержащей геномного материала, т.е. ДНК ВПЧ. Jan Frazer – австралийский ученый, названный за свое открытие «человеком года», открыл феномен «самосборки» вирусных частиц, что позволило усовершенствовать систему создания вакцины.

Вакцины изготовлены на основе белка, входящего в состав оболочек наиболее распространенных штаммов вируса, напоминают природный вирус, содержат рекомбинантный вирусный белок. Дополнительно к антигену в вакцину добавляются адьюванты, чаще соли алюминия, которые усиливают иммунный ответ.

Принципы вакцинации базируются на двух главных характеристиках адьювантного иммунитета: специфичности и клеточной памяти.

Итак, теоретическая основа вакцинации против ВПЧ была заложена.

Первой была создана моновалентная вакцина, направленная против одного типа ВПЧ – 16, с 1980-х годов началась первая фаза клинических исследований (испытана на людях-добровольцах). Уже на первом этапе исследования были уточнены дозиров-

ки, предложены различные адьюванты, получены первые доказательства эффективности и приемлемости вакцины пока на небольших популяциях, оценены иммуногенность и скорость образования антител после инъекции.

Предварительные данные клинических испытаний моновалентной вакцины на 2392 женщинах 16–23 лет были опубликованы в 2002 г. и показали ее 100% эффективность против персистирующей ВПЧ. Это послужило базой для проведения широкомасштабных плацебо контролируемых клинических испытаний не только среди женщин разных возрастных групп, но и детей.

В дальнейшем были достигнуты значительные успехи в процессе совершенствования вакцин и получены доказательства их эффективности и безопасности.

Бивалентная вакцина Церваринс направлена против ВПЧ типов 16 и 18; характерной особенностью является новый адьювант – алюминия гидроксид с монофосфорилем липида А.

Первые впечатляющие результаты исследования опубликованы после 6 лет ее изучения: эффективность вакцины оказалась почти 100% для профилактики CIN и персистирующей папилломавирусной инфекции, высокая иммуногенность ввиду наличия активного адьюванта.

Продолжаются наблюдения более чем за 18 тыс. женщинами в возрасте от 15 до 25 лет и старше и более чем за 12 тыс. в возрасте от 18 до 25 лет.

В настоящее время проводятся многоцентровые клинические исследования возможности применения Церваринса у пациенток старше 26 лет.

Квадривалентная вакцина Гардасил направлена против 4 типов ВПЧ (16, 18, 6, 11). Доказана высокая эффективность Гардасила не только в профилактике РШМ, влагалища и вульвы, но и эктофитных кондилом (генитальных бородавок). В мире введено более 30 млн доз Гардасила. Является доказанным, что Гардасил, кроме профилактики CIN и РШМ, предотвращает развитие вульварной интраэпителиальной неоплазии, рака влагалища и вульвы.

Чрезвычайно важны данные о том, что у инфицированных женщин после вакцинации снижается выраженность клинических проявлений. Вакцинация Гардасилом показана мальчикам и девочкам от 9 до 17 лет и молодым женщинам от 18 до 26 лет для профилактики РШМ, рака вульвы, влагалища, генитального кондиломатоза и предраковых дисплазий (аденокарцинома in situ, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, CIN 1).

В таблице представлены данные об эффективности Гардасила в предотвращении ряда патологических состояний.

Результаты тестов, проведенных после вакцинации в США девушкам в возрасте 16–23 лет, показали, что после применения вакцин ни у одной из 24 тыс. пациенток не обнаружена папилломавирусная инфекция.

Последние исследования, проведенные за рубежом, свидетельствуют об эффективности вакцины также у мужчин в возрасте до 45 лет.

Следует отметить, что в России – уникальная система вакцинации, признанная Всемирной организацией здравоохранения одной из самых эффективных. Вакцинация против ВПЧ еще не вошла в Национальный календарь прививок, требуется внедрение стратегии профилактики рака шейки матки, включающей наряду с вакцинацией скрининговые исследования для выявления изменений эпителия шейки матки на ранних этапах и снижение факторов риска (курение, беспорядочная сексуальная жизнь, лечение инфекций, передающихся половым путем, и др.).

Вместе с тем региональные программы профилактики РШМ с применением вакцинации проводятся в Московской области, Ханты-Мансийском автономном округе, Москве, Самаре, Твери, Якутии. Вакцинация доступна во многих лечебно-профилактических учреждениях, в том числе и в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий, где недавно был открыт кабинет вакцинации.

Особое внимание центр уделяет вопросам образования врачей (семинары, мастер-классы, тренинги, курсы, внедрение новых технологий, методические рекомендации для практикующих врачей), организации школ для пациентов.

Ученые полагают, что в перспективе вакцинация позволит радикальным образом изменить картину заболеваемости папилломавирусной инфекцией и риск развития РШМ, а сочетание хорошо организованного скрининга и вакцинации – ликвидировать РШМ.

*