

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии

Г. И. ВЕРГЕЙЧИК, Ж. А. СТРИБУК,
В. Ф. ЕРЁМИН

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ВАКЦИНА: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

**Учебно-методическое пособие для студентов,
врачей-стажеров, практических врачей**

**Гомель
ГГМУ
2010**

УДК 616-002.6-006.52:615.371

ББК 51.1:52.81

В 31

Рецензенты:

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
Гомельского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор. ***Е. И. Барановская***

Вергейчик, Г. И.

В 31 Папилломавирусная инфекция и вакцина: вопросы и ответы: учеб.-метод. пособие для студентов, врачей-стажеров, практических врачей / Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук, В. Ф. Еремин. — Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2010. — 16 с.

ISBN 978-985-506-303-3

Пособие для студентов, врачей-стажеров, практических врачей содержит информацию о возможностях первичной профилактики папилломавирусной инфекции и обусловленных ею заболеваний посредством вакцинации. Рассмотрен ряд наиболее актуальных вопросов использования вакцин первой генерации, включающих показания к применению вакцины, возрастной диапазон прививаемого контингента, поствакционный мониторинг, длительность противовирусного иммунитета.

Предназначено для студентов медицинских вузов, врачей-стажеров, врачей акушеров-гинекологов, онкологов, дерматовенерологов, педиатров.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 23 февраля 2010 г., протокол № 2

УДК 616-002.6-006.52:615.371

ББК 51.1:52.81

ISBN 978-985-506-303-3

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2010

ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о вирусах папилломы человека, понимание их роли в развитии рака шейки матки и других заболеваний аногенитальной зоны существенно изменились за последние 30 лет. В конце 70-х годов XX века вирус папилломы человека (HPV) впервые стал рассматриваться как возможный этиологического фактора рака шейки матки, в начале 80-х профессор Harald zur Hausen подтвердил этот факт, за что в 2008 году был удостоен Нобелевской премии. В течение 90-х методы молекулярной биологии позволили изучать механизмы HPV-ассоциированного канцерогенеза, в эпидемиологических исследованиях были использованы новые технологии идентификации ДНК папилломавирусов и установления взаимосвязи между HPV-инфекцией шейки матки и развитием рака указанной локализации. Учитывая вирусную природу рака шейки матки, возникла идея о первичной профилактике заболевания, которая была воплощена в жизнь в виде создания двух вакцин первой генерации.

Цель данного пособия раскрыть некоторые из самых распространенных мифов и ошибочных представлений о папилломавирусной инфекции и вакцине против нее.

Будет трагедией, если возможность предотвратить развитие рака, обусловленного папилломавирусами, останется не использованной. Мы попытаемся снизить вероятность этих событий.

В связи с актуальностью проблемы папилломавирусной инфекции и ее широким обсуждением, нередко появляется ошибочное понимание некоторых ее аспектов. Мы постараемся прояснить ряд наиболее существенных вопросов в данной области медицинских знаний.

Вакцинация заменит скрининг рака шейки матки?

Хотя вакцинация против рака шейки матки является эффективным методом профилактики рака, мнение о полной защите от рака ошибочно, цитологическое исследование шейки матки необходимо проводить для ранней диагностики заболевания.

Все вакцинированные женщины должны регулярно проходить цитологическое исследование цервикальных мазков и HPV-тестирование методом ПЦР, потому что:

1. У вакцинированных женщин остается риск развития рака шейки матки при инфицировании типами HPV, которые не входят в состав вакцины. Созданные вакцины защищают от инфекции, обусловленной HPV-16, 18 типами, и снижают жизненный риск развития цервикального рака на 70 % в тех странах, где указанные вирусы являются доминантными.

2. Женщины, инфицированные HPV-16, 18 типов до проведения вакцинации, не будут надежно защищены от HPV-инфекции, обусловленной как HPV-16, 18 типами, так и другими генотипами, не входящими в состав вакцин первой генерации.

3. Длительность иммунитета после вакцинации в настоящее время еще не определена, хотя ожидается, что эффект защиты будет многолетним.

Комментарии авторов: снижение заболеваемости раком шейки матки от программы вакцинации ожидается как минимум через 20 лет. Одна доза HPV вакцины стоит более 120 долларов США, причем эта стоимость различна для развитых и развивающихся стран. Высокая цена является одним из барьеров для широкого применения вакцинации в странах с низким и средним экономическим уровнем, на которые приходится более 80 % случаев рака шейки матки. Знания об эпидемиологических особенностях HPV-инфекции в разных странах являются определяющими для оценки целесообразности использования вакцинации на популяционном уровне внутри каждой страны индивидуально. Как минимум 70 % случаев рака шейки матки должны быть обусловлены HPV-16 и 18 типов, чтобы вакцинация была экономически целесообразна на государственном уровне.

Вакцинация не защищает против HPV-инфекции и заболеваний, обусловленных генотипами папилломавирусов, не входящими в вакцину?

Из 15 канцерогенных генотипов HPV, вызывающих рак шейки матки только на HPV-16, 18 формируется типоспецифический иммунитет, поэтому, кажется, что вакцинированные женщины не будут иметь защиту от других HPV-генотипов.

1. Учитывая, что генотипы HPV тесно связаны между собой филогенетически, перекрестный иммунитет возможен и против генотипов HPV, не входящих в вакцины первой генерации.

2. Бивалентная вакцина (HPV-16 и 18) снижает частоту персистентной HPV-инфекции и демонстрирует перекрестный иммунитет против HPV-45 (59 % случаев) и HPV-31 (36 % случаев).

3. Квадριвалентная вакцина (HPV-16, 18, 6, 11) демонстрирует снижение заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) 2–3 степени тяжести на 33 %, вызванных 10 невакцинными типами HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 и 59. Против HPV-31 типа перекрестный иммунитет формируется до 70 %.

4. Исследования квадριвалентной вакцины «Gardasil» продемонстрировало снижение заболеваемости CIN 2/3, связанной с невакцинными генотипами HPV. Исследование вакцины «Cervarix» доказало снижение частоты персистентной HPV-инфекции, обусловленной типами, не входящими в состав вакцины.

Комментарии авторов: перекрестный иммунитет против HPV-генотипов, не входящих в состав вакцины, действительно существует. Однако, необходимо доказать снижение заболеваемости раком шейки матки, обусловленным этими невакцинными типами. Даже если достигается определенный уровень перекрестного иммунитета против типов HPV, не входящих в вакцину, необходимо получить достоверное подтверждение снижения заболеваемости раком шейки матки, обусловленного невакцинными генотипами.

Вакцинация не обеспечивает длительную защиту?

Так как за вакцинированными девочками и женщинами ведется наблюдение только в течение 6 лет — не известна продолжительность напряженного противовирусного иммунитета.

В начале любой программы по вакцинации длительность защиты нельзя предсказать. Будет ли необходима ревакцинация в будущем?

1. Формирующаяся в результате вакцинации иммунная память способна поддерживать специфическую противовирусную защиту длительное время, но никто на сегодняшний день не может сказать точно, как долго будет сохраняться напряженный иммунитет.

2. В результате вакцинации формируется специфический противовирусный ответ, который в десятки раз превышает ответ на вирусные антигены при естественном течении HPV-инфекции, последний даже невозможно измерить, это вселяет уверенность, что вакцинация сохранит созданный эффект на длительное время.

Комментарии авторов: последние данные литературы демонстрируют, что концентрация антител сохраняется в 10–20 раз выше, чем при естественном течении HPV-инфекции, как минимум первые пять лет поствакцинационного периода. Это является доказательством стойкой иммунной

памяти, которую формирует вакцина. При дальнейшем длительном мониторинге будет выяснено, понадобится ли ревакцинация, при необходимости она будет включена в схему вакцинопрофилактики HPV-инфекции.

Не произойдет ли в результате вакцинации смена одних доминантных генотипов вируса на другие?

Мнение о том, что если входящие в вакцину HPV-16, 18 типов элиминируют в результате вакцинации, другие онкогенные генотипы папилломавирусов могут заполнить этот пробел, что возможно приведет к повышению заболеваемости раком шейки матки, обусловленному невакцированными HPV-генотипами.

Вирусы папилломы человека — генетически стабильные ДНК-содержащие вирусы, которые взаимодействуют с организмом их хозяев более миллиона лет. В связи с чем, мы понимаем поведение этих вирусов, и понимаем, что вероятность иммунной селекции, в результате которой появятся новые варианты HPV, крайне низка.

Комментарии авторов: если бы элиминация некоторых типов HPV была результатом увеличения распространенности других генотипов HPV, разные HPV-генотипы должны бы были соперничать друг с другом. Однако нет данных научных исследований, которые бы доказывали, что исчезновение HPV-инфекции, обусловленной одними HPV-генотипами, повышает инфицирование другими HPV-генотипами. Отсутствуют доказательства, указывающие на то, что HPV-генотипы зависимы друг от друга и можно предположить, что они не могут заменять одни других. Тем не менее, только широкомасштабные и длительные исследования и наблюдения за вакцинированными женщинами позволят дать точный ответ на этот вопрос.

Какую роль играет измерение иммунного ответа на вакцинацию?

Ценность измерения уровня антител после вакцинации весьма сомнительна. Если иммунный ответ можно измерить, о чем это нам говорит? Какое это имеет практическое и клиническое значение?

Производители HPV вакцины нуждаются в регулярном подтверждении её эффективности результатами клинических испытаний (вакцина вызывает иммунный ответ и после завершения схемы вакцинации действительно активно индуцирует образование антител).

1. На самом деле, измерение иммунного ответа на вакцину не говорит, какой уровень эффективности следует ожидать и в течение какого срока.

2. Использование нестандартизированных серологических тестов для определения антител против HPV, может привести к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Более того, не все образующиеся антитела являются антителами против HPV, есть индивидуальная реакция на адъювант. Ответ на вакцинацию может быть очень субъективен.

Комментарии авторов: на сегодняшний день данные, подтверждающие взаимосвязь между эффективностью вакцины и уровнем антител против HPV, характерны для целого ряда вакцин, но для вакцины против HPV не определены. Прямая зависимость между эффективностью вакцины и концентрацией антител не выявлена. В эксперименте на животных доказано, что низкий уровень антител против HPV — как после вакцинации, так и при естественном течении HPV-инфекции все же позволяет обеспечить защиту от инфекции. Тем не менее, минимальная концентрация антител, необходимая для обеспечения защиты у людей, не известна.

Измерение концентрации антител лишь демонстрирует, что есть иммунный ответ. Цель клинических испытаний вакцин против HPV — доказать ответ на антигены в вакцине. Тем не менее, уровень концентрации антител не предсказывает степень защиты, эффективность или успех от вакцинации.

Для женщин, имеющих сексуальные контакты, вакцина не эффективна, потому что они могут быть инфицированы HPV?

Это предположение не соответствует действительности. Результаты множества клинических испытаний и наблюдений за вакцинированными женщинами доказывают, что вакцинация может быть эффективной у молодых, сексуально активных женщин.

1. Сексуально активные женщины, даже в случае наличия у них CIN 2/3, могут получить эффект от вакцинации, так как дисплазия может быть вызвана только одним типом HPV, например 16. Если она будет вакцинирована, то получит защиту от других HPV-типов (например: 18, 6, 11 при вакцинации квадριвалентной вакциной).

2. Большое количество женщин, имеющих сексуальные контакты, вообще не инфицированы HPV, поэтому могут получить защиту при вакцинации.

3. При анализе инфицированности сексуально активных женщин, принявших участие в вакцинации, было выявлено 68–84 % женщин, которые оказались негативными по всем четырем типам, входящим в вакцину, 30 % были позитивны по одному типу, 2–6 % по двум типам, и только 1 из 1000 имела все четыре типа HPV, соответственно, в этом случае вакцинация не имеет смысла.

Комментарии авторов: сексуально-активным женщинам, особенно, не имеющим постоянного партнера или женщинам из групп риска, имеет смысл провести вакцинацию, которая позволит сформировать иммунитет против HPV-16, 18 типов, а также перекрестный иммунитет против HPV-31, 45 типов, в случае использования квадριвалентной вакцины добавится защита от HPV-6, 11 типов, учитывая их риск инфицирования онкогенными папилломавирусами, который повышается при частой смене половых партнеров. Единственный сексуальный партнер или муж, к сожалению, в современных условиях не является гарантией безопасных сексуальных отношений для женщины, так как промискуитет мужчин приводит к их инфицированию, длительному бессимптомному вирусоносительству и заражению женщины HPV-инфекцией.

Конечно, юные девушки, не имевшие сексуальных контактов, являются оптимальным контингентом для вакцинации.

Вакцина против HPV-инфекции опасна для здоровья?

Были сообщения о трагических исходах, связанных с применением HPV вакцины, которые средствами массовой информации были гипертрофированы и трансформированы в негативную информацию об опасности вакцины для широких масс.

1. Безопасность обеих вакцин доказана в нескольких широкомасштабных исследованиях. На сегодняшний день не продемонстрировано осложнений средней и тяжелой степени после вакцинации. В дальнейшем безопасность была доказана в результате наблюдения за вакцинированными после лицензирования и клинического применения вакцины.

2. Обычный побочный эффект вакцинации — это гиперемия в месте инъекции — встречается в 80 % случаев. Головная боль и болезненность в месте инъекции также встречаются, но являются транзиторными эффектами.

3. Американские исследователи проанализировали результаты, полученные при вакцинации как минимум одной дозой квадριвалентной вакцины в течение последних двух лет 190 000 девочек и молодых женщин, и сравнили эти данные с побочными эффектами, отмеченными у женщин и девочек, которые получили какую-либо другую вакцину (против краснухи, дифтерии, коклюша и др.). Доказательств, указывающих на увеличение побочных эффектов при использовании вакцины против HPV-инфекции, по сравнению с другими вакцинами, получено не было.

4. Тяжелые иммунологические (анафилактический шок) побочные реакции встречались крайне редко и в эквивалентном количестве, как в испытываемой, так и в плацебо-группах.

5. Вакцинация на фоне беременности 5000 женщин по сравнению с группой, получавшей плацебо, продемонстрировала отсутствие различий в течении беременности, родов и состоянии новорожденных.

Комментарии авторов: существенный фактор, подтверждающий безопасность HPV-вакцины, это то, что в вакцине используются вирусоподобные частицы, то есть такой тип вакцины ни при каких условиях не может вызвать HPV-инфекцию и обусловленные ею заболевания. Слухи о неподтвержденных побочных эффектах заставляют людей забыть, что вакцинация предоставляет возможность не умереть от цервикального рака.

Более 70 % случаев рака шейки матки в мире обусловлены HPV-16 и HPV-18 типов, значит ли это, что вакцины первой генерации решают все вопросы профилактики рака шейки матки?

Хотя во многих странах HPV-16, 18 типов являются доминирующими в этиологии рака шейки матки, остается резерв для повышения эффективности вакцинации и ведется работа по созданию мультивалентной вакцины

второй генерации, потому что современные вакцины не решают все вопросы первичной профилактики цервикального рака:

1. К вирусам папилломы человека высокого онкогенного риска относятся 15 наиболее часто выявляемых генотипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73.

2. Существуют географические особенности превалентности HPV-генотипов, ответственных за развитие предрака и рака шейки матки, поэтому далеко не во всех странах HPV-16 и 18 типов являются доминантными. Во многих странах от 30 до 50 % случаев рака шейки матки обусловлены HPV-31, 33, 35, 45, 52, 58. В Республике Беларусь наряду с часто встречающимся HPV-16 типа имеют место HPV-31, 33, 39, 35, 58, 56 типов, а HPV-18 составляет лишь 3,7 %.

3. Вопрос создания мультивалентной вакцины на сегодняшний день остается актуальным. В случае включения в вакцину от 6 до 11 наиболее часто встречающихся HPV-генотипов будет возможно предотвратить от 90 до 95,7 % случаев рака шейки матки.

Комментарии авторов: изучение эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей HPV-инфекции на территории стран мира приобретает особую важность в связи с формированием панели доминантных вирусов, ответственных за развитие рака шейки матки и злокачественных новообразований других локализаций. Оптимальный состав мультивалентных вакцин второй генерации позволит решить не только вопрос профилактики рака шейки матки, но и ряда других злокачественных опухолей.

Актуальность вакцины против вирусов папилломы человека низкого онкогенного риска не оправдана?

Это предположение возникло в связи с тем, что HPV низкого онкогенного риска не являются причиной рака, они не представляют серьезного риска для здоровья и на первый взгляд кажется, не могут быть важной целью в программе вакцинации.

1. Это предположение не корректно, так как заболевания, вызываемые HPV низкого онкогенного риска, весьма значимы для системы здравоохранения, также как и индивидуально значимы для пациентов. К ним относятся генитальные папилломы, рецидивирующий респираторный папилломатоз, который приводит к стенозу гортани и инвалидизации пациентов, цервикальные интраэпителиальные неоплазии 1 степени.

2. Более 10 % случаев CIN1 ассоциировано с HPV низкого онкогенного риска. Несмотря на возможность проведения теста на определение HPV генотипа, эти женщины не знают есть ли у них риск развития дисплазии тяжелой степени или рака шейки матки, поэтому должны находиться под наблюдением.

3. HPV-6, 11 ответственны более чем за 90 % генитальных папиллом — высоко контагиозного, часто рецидивирующего и широко распространенного заболевания.

4. Хотя генитальные папилломы не вызывают тяжелых состояний, но их роль значима в формировании психологических и психосексуальных проблем у женщин.

Комментарии авторов: несмотря на то, что вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска не являются причиной заболеваний со смертельными исходами, они вызывают болезни, которые резко снижают качество жизни, являются причиной инвалидности, вызывают длительный дискомфорт, чувство тревожности, требуют постоянной терапии из-за высокого риска рецидивирования, поэтому профилактика таких заболеваний как респираторный рецидивирующий папилломатоз, генитальные папилломы, является важным направлением в современной медицине. Более того, 30 % случаев генитальных папиллом вызваны онкогенными генотипами HPV, такими как 16, 18, 31, 33, 35, поэтому рост заболеваемости раком вульвы у молодых женщин может быть обусловлен длительной персистенцией и непрерывно-рецидивирующим характером роста на первый взгляд доброкачественных генитальных бородавок.

Вакцина против HPV защищает только от рака шейки матки?

Вакцина может защитить не только от рака шейки матки, но и от всех новообразований, вызванных HPV-16 и 18 типов.

1. Известно, что HPV-инфекция является причиной:

— Рака вульвы, влагалища у женщин, пениса у мужчин и анального отдела прямой кишки у мужчин и женщин.

— Генитальных папиллом.

— Респираторного папилломатоза.

— Плоскоклеточных раков полости рта и гортани.

2. На сегодняшний день нет скрининговых программ для VIN (вульварных интраэпителиальных неоплазий) и VAIN (вагинальных интраэпителиальных неоплазий), поэтому программа вакцинации может оказать значительное влияние на снижение заболеваемости раком вульвы и влагалища.

Комментарии авторов: на самом деле рак вульвы, влагалища и анального отдела прямой кишки — это редкие формы рака, тем не менее, эти злокачественные новообразования ассоциированы с HPV-инфекцией, которая становится широко распространенной в связи со снижением возраста сексуального дебюта, увеличением числа сексуальных партнеров. Более того, в дальнейшем мы можем ожидать рост заболеваемости этими раками и предраковыми состояниями, им предшествующими — VIN, VAIN, AIN (анальные интраэпителиальные неоплазии).

Если наблюдается рост HPV-инфекции, мы увидим больше случаев VIN, VAIN, AIN и уже готовы эти предраковые заболевания диагностировать?

К сожалению, на сегодняшний день нет скрининговых программ для выявления предраковых заболеваний, обусловленных генитальной HPV-

инфекцией, кроме скрининга цервикального рака, открытие новых методов для скрининга HPV-обусловленных раков других локализаций может принести значительную пользу.

1. VIN, VaIN, AIN могут протекать асимптомно (вплоть до момента их выявления) и большинство случаев выявляют во время рутинного гинекологического исследования или при появлении симптомов, например зуда вульвы. К моменту обращения к врачу, многие женщины уже имеют прогрессию предрака в рак, с серьезным или фатальным исходом. Важно иметь возможность оценить поражения во время рутинного гинекологического исследования, особенно в группах риска. Тем не менее, поражения тяжело диагностируются и существуют сложности в их дифференцировке от доброкачественных патологических процессов.

2. При гистологической верификации предраковых заболеваний вульвы необходимо провести дифференциальную диагностику с плоской кондиломой и другой доброкачественной патологией. Кольпоскопия имеет ограниченную ценность в диагностике гиперкератоза при некоторых поражениях и делает оценку поверхностного эпителия затруднительной. Гистологическое исследование биоптатов — это единственный путь получения корректного диагноза.

3. Вагинальные предраковые поражения также асимптомны, в большинстве случаев, поражается верхняя треть влагалища, визуализируются только при кольпоскопии. Обычно они выглядят как очаги гиперкератоза, ацето-белого эпителия, которые не всегда легко распознать.

4. Анальные предраковые заболевания редко выявляются у здоровых женщин и могут быть сложны для дифференцировки с доброкачественными новообразованиями и анальными папилломами. Они могут быть также ассоциированы с заболеваниями внутри анального канала и могут быть диагностированы только прицельной биопсией. Последние исследования продемонстрировали ограниченные возможности цитологического исследования в диагностике анальных поражений.

Комментарии авторов: женщины, которые имели диагноз CIN 2/3 даже через 10–20 лет, имеют более высокий риск развития других HPV-ассоциированных ано-генитальных раков. Риск становится еще выше у курящих женщин или пациенток с длительной иммуносупрессией. VaIN в 1 % случаев могут быть ассоциированы с цервикальными и вульварными неоплазиями. У женщин, которые перенесли гистерэктомию по поводу CIN 2/3, в 7 % случаев развивается VaIN 2+, включая вагинальный рак в течение 8–9 лет. Женщины с цервикальной HPV-инфекцией имеют риск в три раза выше конкурентной анальной HPV-инфекции.

Естественное течение многих вирусных инфекций, например, краснухи, приводит к стимуляции иммунной системы.

Почему это не происходит при HPV-инфекции?

1. Вирусы папилломы человека имеют некоторые особенности, которые замедляют иммунный ответ. Эти вирусы, исключительно, внутриэпи-

телиальные вирусы, это значит, что они инфицируют базальный слой клеток, а потом используют программу дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия для прогрессирования, поднимая вирусные частицы на поверхностные слои эпителия. Так как подобный клеточный цикл не сопровождается виремией (циркуляция вирусов в крови), это затрудняет оценку вирусного антигена в лимфатических узлах для активирования антиген-презентирующих клеток, отсутствует вирус-индуцированный цитолиз. Более того, эти вирусы снижают генерирование и активность ответа как противовирусных цитокинов, так и интерферонов, и следствием является слабая активность собственной иммунной системы организма хозяина.

2. Тем не менее, абсолютно точно известно, что иммунный ответ на HPV-инфекцию формируется. Естественное течение HPV-инфекции приводит к клеточному ответу иммунной системы, что способствует атаке на пораженные вирусом клетки путем уничтожения и освобождения от них. В это же время или чуть позднее, иммунная система генерирует антитела на большой капсидный протеин L1 HPV. Детали иммунного ответа на HPV-инфекцию хорошо не изучены, хотя известно, что в основном — это клеточный ответ иммунной системы. Еще не прояснили, какие специфические антигены HPV распознаются и какие цитотоксические клетки играют основную роль в формировании иммунного ответа. Белки E6, E7 и E2 наиболее часто идентифицируются как цель для иммунных клеток, но не известно, какой вклад вносит классический Т-клеточный ответ и ответ естественных киллеров в этот процесс.

Комментарии авторов: вирус папилломы — «умный» вирус, он прячется от иммунной системы. Если клеточный иммунитет неадекватный или ослабленный, даже если будут образованы антитела, инфицированные клетки не погибают и вирусы не элиминируют, таким образом, вирусная инфекция персистирует. В случае естественного течения HPV-инфекции, уровень антител низкий и возможность полной защиты ограничена. На сегодняшний день развивают стратегии, которые будут способствовать активизации иммунной системы, так как ответ на естественную HPV-инфекцию низкий и слабый.

**Если естественное течение HPV-инфекции не приводит
к стойкому иммунному ответу, вакцина также
не может привести к защите от HPV-инфекции?**

Вирусы папилломы человека имеют особенности, которые позволяют им уклониться от иммунной системы, в связи с тем, что затруднена оценка вирусного антигена для антиген-презентирующих клеток и лимфатических узлов.

Вакцина вводится внутримышечно, что резко облегчает доступ антигенов в кровеносные и лимфатические сосуды и способствует доставке антигенов в ближайшие лимфоузлы. Более того, вирусоподобные частицы являются сильными иммуногенами — активаторами антиген-презентирующих

клеток в мышце, и, как следствие, индуцируют ответ Т-хелперов, сильную иммунную защиту и длительную иммунологическую память. После введения вакцины иммунная система месяцами вырабатывает активный иммунный ответ на вирусоподобные частицы. В будущем, если женщина встретится с вирусами, входящими в состав вакцины, ее иммунная система уже будет иметь иммунитет и быстро отреагирует на инфекцию.

Комментарии авторов: HPV-вакцина содержит вирусоподобные частицы, которые основаны на L1 капсидном протеине. Последний обладает высокой иммуногенностью и активирует иммунные клетки в кровеносных и лимфатических сосудах мышцы, в которую вводится вакцина. Уровень нейтрализующих антител против HPV-16, 18, 6, 11 в 10–1000 раз выше при вакцинации, чем при естественном течении HPV-инфекции.

Нужна ли терапевтическая вакцина против HPV-инфекции и может ли она быть создана?

Цель терапевтической вакцины — это индукция или усиление Т-клеточного адаптивного иммунного ответа на HPV при взаимодействии вируса и организма человека.

1. Онкогены E6 и E7 HPV запускают процессы канцерогенеза в эпителии и являются мишенью для терапевтической вакцины.

2. Ранняя фаза клинических испытаний терапевтической вакцины для пациенток с цервикальным раком продемонстрировала ее безопасность, но клиническая эффективность вакцинации еще не установлена.

3. На сегодняшний день проводятся клинические испытания, в которых оценивают возможности различных схем терапии персистирующей HPV-инфекции, формируют протоколы комбинированного лечения, включающие вакцинацию, фокусирующуюся на усилении клеточного иммунитета.

Комментарии авторов: идеальная терапевтическая вакцина должна демонстрировать безопасный профиль, быть иммуногенной, иметь минимальное количество ревакцинаций. Целью вакцины, возможно, будет индукция миграции HPV-специфических Т-клеток к поврежденной ткани, формирование перекрестного иммунитета против разных типов HPV. Вероятно, использование терапевтической вакцины оптимально сочетать с другими терапевтическими режимами для достижения результата в лечении HPV-инфекции и обусловленных ею заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие профилактической вакцины против вируса папилломы человека является новым направлением в превентивной медицине и теоретически позволяет предупредить развитие рака шейки матки, от которого гибнут ежегодно 250–270 тыс. женщин в мире.

Две лицензированные вакцины демонстрируют перекрестный иммунитет против других генотипов HPV, кроме включенных в вакцину HPV-16 и 18, потенциально делая вклад в повышение эффективности профилактики обусловленных ими дисплазий эпителия шейки матки. Продолжающиеся научные исследования в указанном направлении позволят установить значимость этого вклада в ближайшем будущем.

Одним из важных аспектов вакцинации, требующих уточнения, является длительность сформированного иммунитета. Необходим временной период в 15–20 лет, чтобы оценить необходимость ревакцинации.

В связи с тем, что вакцины первой генерации могут предотвратить не более 60 % цервикальных интраэпителиальных неоплазий тяжёлой степени, значительное количество пациенток с указанной патологией будет неизбежно встречаться еще в течение ряда лет. Терапевтическая вакцина, используемая при персистентной HPV-инфекции или цервикальной интраэпителиальной неоплазии, представляется весьма важной для снижения уровня смертности, однако необходимы значительные усилия для достижения того уровня клинического эффекта, который может сделать указанный метод воздействия адекватным методом современной терапии HPV-инфекции и обусловленных ею заболеваний.

Мультидисциплинарный подход сообщества ученых и клиницистов к проблеме HPV-инфекции и продолжение научных исследований в различных направлениях, в том числе и в фармацевтической индустрии, помогает преодолеть существующие трудности, и можно надеяться, что вакцинация сможет сохранить много жизней в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Arbyn, M.* Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening / M. Arbyn, J. Dillner // *J. Clin. Virol.* — 2007. — № 38. — P. 189–197.
2. Epidemiology and costs of treatment of genital warts in Spain / X. Castellsague [et al.] // *Eur. J. Publ. Health.* — 2009. — Vol. 19. — P. 106–110.
3. Prevalence and type distribution of HPV in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis / H. De Vuest [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 124. — P. 1626–1636.
4. *Edgren, G.* Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study / G. Edgren, P. Sapren // *Lancet Oncology.* — 2007. — Vol. 8. — P. 311–316.
5. *Fraser, I.* Correlating immunity with protection from HPV infection / I. Fraser // *Int. J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 3. — P. 10–16.
6. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent ano-genital diseases / S. M. Garland [et al.] // *N Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1928–1943.
7. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions / A. Graziottin [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2009. — Vol. 6. — P. 633–645.
8. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital lesions by HPV typing and p16 expression profile / M. Hampl [et al.] // *J. Cancer Res Clin Oncol.* — 2007. — Vol. 133. — P. 235–245.
9. New aspects in vulval cancer; changes in localization and age onset / M. Hampl [et al.] // *Gynecol Oncol.* — 2008. — Vol. 109. — P. 140–145.
10. Sustained efficacy up to 4,5 years of bivalent L1 virus-like particle vaccine against HPV type 16 and 18; follow up from a randomized control trial / D. M. Harper [et al.] // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 1247–1255.
11. *Jones, R. W.* Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives / R. W. Jones // *Eur. J. Gynecol Oncol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 393–402.
12. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study / I. Kalliala [et al.] // *Brit Med J.* — 2005. — Vol. 331. — P. 1183–1185.
13. The burden of genital warts: a study of nearly 70 000 women from the general female population in the 4 Nordic countries / S. K. Kjaer [et al.] // *J Infect Dis.* — 2007. — Vol. 196. — P. 1447–1454.
14. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions; HPV-6/11 disease / C. J. N. Lacey [et al.] // *Vaccine.* — 2006. — Vol. 24, № 3. — P. 35–41.
15. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // *N Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 518–527.
16. Efficacy of prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with HPV type 16 and 18 in young women; an analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial / J. Paavonen [et al.] // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 2161–2170.
17. Cancer incidence in 5 continents. IARC Scientific Publication / D. M. Parkin [et al.] // Lyon, France: IARC Cancer Base. — 2005. — № 7.
18. Carcinoma of the anal canal / D. P. Ryan [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 792–800.
19. *Schiller, J. T.* Delivering on the promise; HPV vaccines and cervical cancer / J. T. Schiller, P. Davies // *Nat Rev Microbiol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 343–347.
20. HPV profiles of vulvar lesions: possible implication for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination / P. Skapa [et al.] // *Amer J Surg Pathol.* — 2007. — Vol. 31. — P. 1834–1843.
21. *Stanley, M.* Immunobiology of Human Papillomavirus Infection and Vaccination — Implications for Second Generation Vaccines / M. Stanley, L. Gissmann, D. Nardelli-Haeffiger // *Vaccine.* — 2008. — Vol. 26, № 10. — P. 62–67.
22. *Stanley, M.* Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms / M. Stanley, D. R. Lowy, I. Fraser // *Vaccine.* — 2006. — Vol. 24, № 3. — P. 106–113.

23. *Stern, P. L. Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer / P. L. Stern, H. C. Kitchener // Oxford University Press Inc. — 2008. — P. 149.*

Учебное издание

Вергейчик Галина Ивановна
Стрибук Жанна Анатольевна
Ерёмин Владимир Федорович

**ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ВАКЦИНА:
ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

Учебно-методическое пособие для студентов,
врачей-стажеров, практических врачей

Редактор *О. В. Кухарева*
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева*

Подписано в печать 07.04.2010
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 0,93. Уч.-изд. л. 1,02. Тираж 50 экз. Заказ № 80

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009