

**ПЕРЕКРЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ К ОНКОГЕННЫМ ТИПАМ ВПЧ  
(45 И 31) У ЖЕНЩИН С ВПЧ-ИНДУЦИРОВАННОЙ  
НЕОПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Ж.С. Умаралиева*

---

Рассмотрено использование специфической вакцины “Церварикс” в сочетании с локальной деструкцией очагов поражения в лечении ВПЧ-индуцированных цервикоэпителиальных неоплазий и их эффективность в защите от вирусной персистенции, цитолитических процессов в эпителии шейки матки и развитие перекрестного иммунитета от других высокоонкогенных типов ВПЧ.

*Ключевые слова:* дисплазия шейки матки; цервикоэпителиальная неоплазия (CIN); вирус папилломы человека (ВПЧ); вакцинация; специфическая вакцина “Церварикс”; перекрестный иммунитет; онкогенные штаммы.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается иницирующим фактором в генезе рака шейки матки, занимающего второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, и рассматривается в качестве причины дистрофических

и злокачественных заболеваний вульвы и влагалища [1, 2].

Открытие этиологической роли ВПЧ в инициации неопластических процессов цервикального эпителия послужило толчком к поиску возможнос-

ти вакцинации от ВПЧ и первичному предупреждению развития дисплазии цервикального эпителия [3, 4].

Различают некоторые подходы в развитии вакцины против ВПЧ, зависящие от цели ее создания: профилактической либо терапевтической. В наших исследованиях мы исходили из концепции, что вирус папилломы человека (ВПЧ) и цервикальная неоплазия связаны с ослаблением клеточно-опосредованного иммунитета, а не с расстройством гуморального иммунитета, который предполагает, что клеточные иммунные рычаги являются более важными, чем роль антител в таких заболеваниях [5–9].

В настоящее время к наиболее часто встречающимся относятся генитальные типы папилломавирусов С1N (цервикoinтраэпителиальной неоплазии), которые были распределены на группы низкого, среднего и высокого онкогенного риска. К типу низкого риска относятся 6, 11, 42, 43, 44, к среднему – 31, 33, 35, 51, 52, 58 и высокого риска развития рака шейки матки – 16, 18, 48, 56 типы. Из них наиболее опасными являются вирусы типов 16 и 18, что вызывает в 67–93 % случаев развитие рака шейки матки. Их ДНК была выделена из тканей карциномы шейки матки.

В международном исследовании при оценке 1000 образцов С1N почти в 80 % случаев были выделены 4 типа ВПЧ – 16, 18, 31, 45. У 66,5 % больных был обнаружен тип 16, реже выявляли 18-й тип вируса (27,3 % больных). При этом вирус папилломы типа 18 чаще ассоциировался с развитием аденокарциномы и имел более высокий онкогенный потенциал. С ним связывали более высокую скорость опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия и неблагоприятный прогноз в сравнении с другими онкогенными типами [1].

Вакцину Церварикс® мы использовали как один из компонентов сочетанной терапии неоплазии шейки матки на фоне ВПЧ. Церварикс® – рекомбинантная вакцина, состоящая из L1 белков вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 16 и 18, объединенных в вирусоподобные частицы, действие которых усилено с помощью адьювантной системы AS04. Церварикс является профилактической вакциной, но его лечебное воздействие до сих пор не изучено.

Цель исследования – изучить возможность перекрестного иммунитета к онкогенным штаммам ВПЧ 45 и 31 у женщин с неоплазией шейки матки на фоне ВПЧ (штаммов 16 и 18) при использовании специфической вакцины “Церварикс” в сочетании с локальной деструкцией очагов поражения.

**Материалы и методы исследования.** Для оценки состояния пациенток и выявления признаков ПВИ применялся комплекс стандартных методов обследования: общеклинический, клинико-визуальный, кольпоскопический, цитологический, гистологический, иммунологический. Для верификации диагноза ВПЧ, наряду с общепризнанными гинекологическими исследованиями, был использован метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При оценке результатов цитологического исследования пользовались классификацией Папаниколау. Оценка цитологических мазков производилась согласно классификационной системе Бетесда.

**Метод полимеразной цепной реакции ПЦР.**

В качестве образцов для исследования использовали соскоб эпителиальных клеток из цервикального канала, взятых с помощью зондов и выявления ВПЧ методом полимеразной цепной реакции. В начале все пробы обследовали на наличие ВПЧ с помощью праймеров, позволяющих амплифицировать фрагмент ДНК всех серотипов вируса. На втором этапе образцы, в которых был выявлен ВПЧ, анализировали с использованием трех пар праймеров, одна из которых позволяла амплифицировать ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов (группа низкого риска онкогенности), другая – ДНК ВПЧ 16-го и 18-го типов (группа высокого риска онкогенности), третья – ДНК ВПЧ 45-го и 31-го типов (группа высокого риска онкогенности).

В процессе исследования приняли участие 147 женщин с ЦИН, из которых были сформированы две клинические группы в зависимости от целевого использования специфической противовирусной вакцины: пациентки с цервикoэпителиальной неоплазией, индуцированной высокоонкогенными штаммами 16 и/или 18 ВПЧ (n = 42), которым вакцина применялась с лечебной целью. Вторая группа женщин представлена 21 женщиной с аналогичной патологией, но не имеющих ВПЧ-инфицирования и получавших вакцину с целью его профилактики. Женщины с наличием низкоонкогенных штаммов ВПЧ и высокоонкогенных штаммов 31 и 45 были исключены из исследования, поскольку Церварикс® – рекомбинантная вакцина, состоящая из L1 белков вируса папилломы человека (ВПЧ) направлена на типы 16 и 18.

Таким образом, в исследовании приняли участие лишь женщины с С1N, индуцированной высокоонкогенными штаммами ВПЧ 16 и 18. Подобное распределение было необходимо для изучения возможности перекрестного иммунитета на фоне терапевтического применения вакцины у женщин, инфицированных 16-м и 18-м типами ВПЧ и не имеющих других типов ВПЧ.

Две группы женщин были сопоставимы по возрасту, паритету родов, наличию основного заболевания (дисплазии шейки матки). Информированное согласие было получено у всех женщин, подвергавшихся клиническому обследованию и лечению. Все женщины были жительницами г. Бишкек и Чуйской области, средний возраст колебался – 16–55 лет. Исследуемые группы пациенток, получавших терапию, были предварительно обследованы на все возможные инфекции, передающиеся половым путем. При выявлении сопутствующих БППП (болезней, передающихся половым путем), их лечение осуществлялось первоочередно.

**Собственные исследования.** В исследованиях оценивались следующие конечные показатели:

- CIN2+ – интраэпителиальная цервикальная неоплазия 2-й степени и выше;
- CIN1+ – интраэпителиальная цервикальная неоплазия 1-й степени и выше. Цитологические нарушения включают: атипичные плоские клетки неясного значения (ASC-US), низкую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) и наличие атипичных плоских клеток, при которых нельзя исключить HSIL (ASC-H).

Уровень антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18, определяемый ИФА, показал выраженную корреляцию с нейтрализационными тестами.

Иммуногенность трехдозовой схемы вакцинации оценивалась у 42 женщин, получавших сочетанную терапию (вакцина в сочетании с локальной деструкцией очагов поражения) CIN, индуцированной 16-м и/или 18-м типом ВПЧ. Вакцина использовалась в качестве специфической терапии. Для сравнительной оценки иммуногенности вакцины у неинфицированных женщин и степени им-

мунного отклика мы также изучали уровень антител у 28 женщин с CIN, не инфицированных ВПЧ. Вакцина использовалась в качестве профилактики ВПЧ инфицирования по аналогичной схеме.

28 (100 %) пациенток – II группа первично серонегативных испытуемых – стали серопозитивными к обоим ВПЧ-16 и ВПЧ-18 через месяц после введения третьей дозы.

У женщин, изначально серопозитивных в отношении ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 (IA группа), Церварикс® вызывал выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин. Важно отметить, что иммунный отклик был более интенсивным: при этом титр антител был значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. Первично серопозитивные и серонегативные к ВПЧ пациентки достигли одинаковых титров антител после вакцинации.

Серопротективный уровень антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (IgG продуцируемые титры (GMT), определяемый ИФА) достигался у 100 % вакцинированных. Максимальная выраженность иммунного ответа отмечалась сразу по завершении курса вакцинации (7-й месяц), на 18-м месяце переходила на плато и сохранялась на этом уровне, на протяжении 64 месяцев последующего наблюдения, после введения первой дозы. Дополнительно доказана нейтрализующая способность вырабатываемых антител.

Вакцина защищает от персистирующих инфекций, цитологических нарушений, включающих развитие атипичных плоских клеток неясного значения (ASC-US), интраэпителиальных цервикальных неоплазий (CIN, CIN1) и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (CIN2+ и CIN3), вызываемых онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) типов 16 и 18. Церварикс также эффективен против персистиру-

Таблица 1 – Эффективность противовирусной вакцины “Церварикс”

| Анализируемые признаки   | Клинические группы                  |                                 |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|
|  | ВПЧ-индуцированная CIN,<br>(n = 42) | ВПЧ-негативная CIN,<br>(n = 21) |
| Эффективность против онкогенных типов ВПЧ 16/18  | 38/90,5 %                           | 20/95,2 %                       |
| Эффективность в отношении развития цитологических нарушений, связанных с ВПЧ 16/18                               | 40/95,2 %                           | -                               |
| Рецидивизирующая CIN   | 2/4,8 %                             | 1/4,8 %                         |
| Эффективность в отношении инфицирования, вызванного другими онкогенными типами вируса (не ВПЧ 16/18) составляет: |                                     |                                 |
| для ВПЧ-31   | 21/50 %                             | 12/57,1 %                       |
| для ВПЧ-45   | 47,6/20 %                           | 14/66,6 %                       |

ющей инфекции, вызванной другими онкогенными типами ВПЧ (не ВПЧ 16/18).

Комбинированный анализ результатов исследования и последующего 24-месячного наблюдения показал значительную эффективность противовирусной вакцины не только для профилактики ВПЧ-инфицирования, но и для лечения легких форм CIN на фоне инфицирования (таблица 1).

Результаты позволяют предположить формирование перекрестной защиты у лиц, получивших Церварикс®, в отношении других онкогенных типов вируса.

Таким образом, вакцины против ВПЧ, защищающие от типов 16 и 18, имеют потенциал для снижения, но не ликвидации риска цервикального рака (так как женщинам все еще будут угрожать другие генотипы высокого риска). По-прежнему будут необходимы другие вмешательства, включая цервикальный скрининг [10].

Сочетанная терапия ВПЧ-индуцированных CIN с использованием специфической вакцины и местной терапии позволяет достичь большей эффективности в защите от вирусной персистенции, цитолитических процессов в эпителии шейки матки и способствует развитию перекрестного иммунитета от других высокоонкогенных типов ВПЧ.

Рациональный (целенаправленный) подход к моделированию антивирусного ВПЧ-иммунитета требует знания о характере/механизме иммунного отклика, вызываемого в естественном ходе развития ВПЧ-инфекции, если такой отклик вообще возможен. Необходимо установить тип такого отклика, его механизм, временной интервал и результат воздействия. ВПЧ инфекция не вызывает вирусмию или соматические проявления, не является цитолитической и активизирует воспаление в качестве отклика на инфекцию.

Однако почти с полной уверенностью можно сказать, что именно иммунная система играет роль в ограничении и устранении ВПЧ-инфекции, и целью вакцинации является повышение или стимулирование именно такого иммунитета [9, 11].

В-лимфоциты выступают в качестве посредника гуморального иммунитета через производство иммуноглобулинов (Ig), приводящих к деструкции внеклеточных патогенных микроорганизмов [9].

Нейтрализация антител привязывается к участку, в котором инактивируется вирус. ВПЧ-антигена могут быть функционально значимыми, и, возможно, являться маркерами для мониторинга прогрессии заболевания. Однако в анализах до сих пор было невозможно сделать разделение между устраненной и текущей инфекцией ВПЧ. В нескольких исследованиях приводились данные о связи между ВПЧ-16-антителами и раком шейки

матки, и значительно высокой степенью серопозитивности пациентов по сравнению с контрольными группами [10, 11]. Развитие антител ВПЧ в ассоциации с прогрессией заболевания подразумевает, что антитела являются вторичными по отношению к пролонгированной экспозиции антигена и увеличения вирусной нагрузки в большей степени, чем механизм разрушения опухоли. Это хорошо согласуется с концепцией, что именно клеточный, а не гуморальный иммунитет, играет решающую роль в разрушении вирусно-инфицированных клеток.

Эта концепция поддерживает логическое обоснование дальнейших исследований по лечебным ВПЧ-вакцинам [12–15].

### Литература

1. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P. et al. / Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papilloma virus infection in women from a high-risk area for cervical cancer // J. Infect. Dis. 1999. V. 180. P. 1415–23.
2. Gudjon Magnusson / Редакционная статья Entre nous // Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью. 2007. № 64. С. 3–6.
3. Davidson E.J., Boswell C.M., Sehr P. et al. / Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins // Cancer Res. 2003. V. 63. P. 6032–41.
4. Goldie S.J., Grima D., Kohli M. et al. / A comprehensive natural history model of HPV infection and cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV vaccine // Int. J. Cancer. 2003. V. 106. P. 896–904.
5. Ault K.A., Giuliano A.R., Edwards R.P. et al. / A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 VLP vaccine // Vaccine. 2004. V. 22. P. 3004–7.
6. de Jong A., O'Neill T., Khan A.Y. et al. / Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine // Vaccine. 2002. V. 20. P. 3456–64.
7. Fife K.H., Wheeler C.M., Koutsky L.A. et al. / Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women // Vaccine. 2004. V. 22. P. 2943–52.
8. Munoz N. / Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence // J. Clin. Virol. 2000. V. 19. P. 1–5.

9. *Stern P.L., Brown M., Stacey S.N. et al.* / Natural HPV immunity and vaccination strategies // *J. Clin. Virol.* 2000. V. 19. P. 57–66.
10. *Шакаралиева Э.М.* Рак шейки матки, скрининг и профилактика: метод. рекомендации / Э.М. Шакаралиева, Г.А. Гребенникова, Л.Г. Баймурзаева и др. Алматы, 2008. 24 с.
11. *Konya J., Dillner J.* Immunity to oncogenic human papillomaviruses // *Adv. Cancer Res.* 2001. V. 82. P. 205–38.
12. *Hallez S., Simon P., Madous F. et al.* Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia // *Cancer Immunol Immunother.* 2004. V. 53. P. 642–50.
13. *Kawana K., Yasugi T., Kanda T. et al.* Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers // *Vaccine.* 2003. V. 21. P. 4256–60.
14. *Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *N Engl. J. Med.* 2002. V. 347. P. 1645–51.
15. *Corona Gutierrez C.M., Tinoco A., Navarro T. et al.* Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus / *Hum Gene Ther.* 2004. V. 15. P. 421–31.