

В.М. Делягин¹, Е.П. Мацева², Ю.И. Будчанов³, А. Уразбагамбетов¹СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)² Читинский филиал Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Чита)³ Тверская государственная медицинская академия (Тверь)

Вирусы и бактерии способны вызывать злокачественные новообразования. Злокачественные новообразования нередко развиваются у больных СПИДом. Среди других возбудителей к онкогенным относят *Helicobacter pylori*, вирусы гепатитов В и С, вирус Эпштейна — Барра, вирус папилломы человека. Обсуждаются возможности и перспективы специфической иммунопрофилактики онкологических заболеваний инфекционной природы.

Ключевые слова: рак, вакцинация, иммунопрофилактика, вирус папилломы человека

PRESENT-DAY OPPORTUNITIES OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF MALIGNANT TUMORS

V.M. Delyagin¹, E.P. Matsekha², Yu.I. Budtchanov³, A. Urasbagambetov¹

*Federal Scientific-Clinical Center of Children Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Chita Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Chita
Tver State Medical Academy, Tver*

Viruses and bacteria can cause malignant tumors. Malignant tumors often appear in patients with AIDS. Among other pathogens *Helicobacter pylori*, hepatitis types B and C viruses, Epstein — Barr virus and human papilloma virus can also be related to the oncogenic pathogens. The authors discuss opportunities and prospects of immunoprophylaxis of oncologic diseases of infectious origin.

Key words: cancer, vaccination, immunoprophylaxis, human papilloma virus

Трансформация восприятия всех новостей в мире идёт достаточно однотипно: от скептического интереса (при благожелательном отношении к вестнику) к восторженному приёму и затем — к реальной оценке. Прохождение всех этих этапов прекрасно подтверждается восприятием вирусной (шире — инфекционной) теории рака Л.А. Зильбера.

Злокачественные новообразования в 2000 г. были названы причиной 12 % смертей из 56 млн. всех летальных случаев в мире, а во многих странах доля злокачественных новообразований в причинах смертей достигает 25 %. В 2000 г. число впервые зарегистрированных случаев злокачественных новообразований достигло 10 млн. (5,3 млн. — у мужчин, 4,7 млн. — у женщин). К 2020 г. прогнозируется увеличение показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями на 50 % (15 млн. случаев). Злокачественные новообразования представляют особую проблему в странах с неэффективной системой здравоохранения. Так, 80 % всех случаев смертей от рака шейки матки приходится на развивающиеся страны. В качестве причин возникновения злокачественных новообразований называют курение, пищевые и экологические факторы. Но 23 % всех случаев возникновения злокачественных новообразований в развивающихся странах и 8 % в развитых странах обусловлены инфекцией [22].

Подавление иммунного контроля на фоне ВИЧ-инфекции или у пациентов после трансплантации, хроническое воспаление при персистировании инфекции ведут к резкому возрастанию риска заболевания злокачественными новообразованиями.

Причём существует некая избирательность в связях между определённой инфекцией и характером злокачественных новообразований. Например, число случаев выявленных злокачественных новообразований неинфекционной природы у ВИЧ-положительных было немногим выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Но среди ВИЧ-положительных в 37,7 раз чаще встречались плоскоклеточный рак анального отверстия, лимфогранулематоз, рак кожи, рак лёгкого [20]. 75 % случаев рака желудка в развивающихся странах и 60 % в развитых являются результатом персистенции *H. pylori* с метаплазией эпителия желудка [10, 13]. Хроническая инфекция вирусами гепатитов В или С через стадию цирроза ведёт к раку печени. Инфицирование вирусом папилломы человека или Эпштейна — Барра завершается переносом в клетки хозяина онкогенов из генома вируса, что и стимулирует онкогенез с развитием в первом случае рака аногенитальной зоны и ротоглотки, а во втором — лимфом или назофарингеальной карциномы [19].

Таким образом, наряду с социальными, гигиеническими и скрининговыми программами, активным лечением инфекции и т.д. существует перспектива целевой мобилизации иммунной системы, что может быть достигнуто путём вакцинации. В мире выстроена стройная система производства вакцин, их распространения и применения. Поэтому нет принципиальных препятствий для вакцинации против онкогенной инфекции [14].

Helicobacter pylori, рак желудка и MALT-лимфома. Ежегодно в мире регистрируется 1000000

случаев рака желудка, 60 % из них (600000 человек) связаны с *H. pylori*. Этот же возбудитель [8] ответственен за развитие слизисто-ассоциированной лимфомы кишечника (MALT). Распространённость *H. pylori* инфекции в России составляет 90 % у взрослых и 70 % у подростков. Причём этническая принадлежность никак не определяет степень инфицированности [1, 3]. **Первая встреча с указанным возбудителем** происходит, как правило, в детстве. Разработаны схемы антибиотической эрадикации патогенной флоры, но, учитывая лёгкость реинфекции, вполне оправдано стремление создать соответствующую вакцину. Для иммунизации считается перспективным [10] введение комплекса антигенов *H. pylori* (цитотоксин-ассоциированный антиген, нейтрофил-активирующий протеин, вакуолизирующий цитотоксин и др.).

Вирусы гепатитов В, С и гепатоцеллюлярный рак. Несмотря на вакцинацию от гепатита В, распространённость хронических гепатитов В и С остаётся высокой. 97–98 % всех заболевших составляют взрослые, пик заболеваемости приходится на возраст 20–29 лет. Только в Москве за 1998–2008 гг. заболеваемость хроническим гепатитом В увеличилась в 2,5 раза, а хроническим гепатитом С — в 6,4 раза [2]. Хроническая инфекция вирусом гепатита В увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 20 раз. Одним из перспективных направлений является массовая вакцинация населения. В нашей стране вакцинация от гепатита В включена в список обязательных, и первая вакцинация проводится новорождённым. Продолжаются работы по созданию вакцины от гепатита С, но единственным надёжным методом снижения риска гепатоцеллюлярной карциномы

остаётся интенсивное применение пегилированного интерферона α и рибавирина [15].

Вирус Эпштейна — Барра длительное время считался ответственным за инфекционный мононуклеоз (железистая лихорадка Филатова — Пфайфера), типичное заболевание детей и молодых взрослых. Этот же вирус ответственен за 20–40 % всех случаев лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза), а также за назофарингеальную карциному и лимфому Беркита. Обсуждается связь этого вируса с раком молочной железы [6, 11, 13]. Но связь хронической вирусной инфекции и онкогенеза, как нам кажется, очень опосредованная, что хорошо видно на примере хронической вирусной инфекции Эпштейна — Барра: к 25 годам 90 % населения США инфицированы вирусом Эпштейна — Барра [4], а суммарная распространённость всех выше перечисленных опухолей несравнимо ниже. Тем не менее, продолжают интенсивные работы по созданию вакцины от вируса Эпштейна — Барра [7, 16].

Вирус герпеса 8-го типа, как и вирус Эпштейна — Барра, относится к γ -герпесвирусам. Вирус герпеса 8-го типа считают причиной развития саркомы Капоши, редкого вида опухоли, происходящей из стенок кровеносных сосудов. До эпидемии СПИДа саркома Капоши была известна у стариков и иммунокомпрометированных пациентов. Сложности в разработке вакцины определяются недостаточностью полными знаниями о самом вирусе, о соотношении иммунного ответа и иммунной защиты и неопределённости контингента, подлежащего вакцинации [18].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) насчитывает множество типов, некоторые из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические варианты папиллом

Клинические варианты	Тип папилломавируса	Особенности
Околоногтевые, ладонные, подошвенные бородавки	1, 2, 4, 7	Доброкачественные
Плоские	3, 10	Доброкачественные
Генитальные (могут быть также во рту, перианально, в мочевом пузыре, в лёгких)	6, 11	У 28 % инфицированных женщин отмечается дисплазия шеечного эпителия.
	16, 18, 33	Обнаруживается у 50–55 % женщин с инвазивным раком шейки матки. Тип 16 — у 80 % мужчин и женщин с папулёзом наружных гениталий. Может исчезнуть самостоятельно, но в дальнейшем часто развивается рак.
	6a, b, c, d, e	Гигантские кандиломы Бушке-Лёвенштайна могут озлокачествляться. Указанные типы вирусов обнаруживают при цервикальной метаплазии и опухолях гортани.
	34–58	Цервикальная интраэпителиальная метаплазия
«Папилломы мясника», «папилломы торговца мясом»	7, 10	Плоские вульгарные бородавки. Обычно доброкачественные.
Кожные бородавки у иммунокомпрометированных	8 и другие	Часто озлокачествляются, кофактор — солнечный свет.
Злокачественная веррукозная эпидермодисплазия	5a, b; 8	Часто озлокачествляются, кофакторы — солнечный свет и ионизирующее излучение (прежде всего для 5)
Веррукозная эпидермодисплазия	1–4, 7, 9, 10, 12, 14, 17–19, 20, 23–25	За исключением 14, 17 и 20 типов — доброкачественные.
Папилломатоз гортани	6, 11, 16, 30	Может озлокачествляться и метастазировать в лёгкие. Может появляться у детей после прохождения по родовым путям, у взрослых — после орально-генитального секса.
Оральный папилломатоз (болезнь Хекка)	13	Доброкачественные

Вирус папилломы человека ответственен за развитие 100 % случаев рака шейки матки, 90 % случаев анального рака, 40 % случаев рака вульвы, влагалища и полового члена, 12 % случаев орофарингеального рака, 3 % случаев полости рта [5]. В настоящее время производятся 2 типа вакцины: четырёхвалентная Гардасил (8-й, 11-й, 16-й и 18-й типы вируса папилломы человека) и бивалентная Церварикс (16-й и 18-й типы вируса папилломы человека).

Гардасил способен нейтрализовать 2 дополнительных онкогенных типа вируса папилломы человека — 31-й и 45-й. Четырёхвалентная вакцина обладает высокой иммуногенностью и эффективна в отношении генитального кондиломатоза, вызванного вакцинными типами.

Несмотря на то, что вакцина Церварикс содержит 2 компонента, отмечается перекрестная иммунная реакция к вирусу папилломы человека 31-го и 45-го типов. Спектр защиты оказывается более широким. Возможно, до 80 % всех цервикальных раков будет предотвращено данной вакциной. Обе вакцины считаются достаточно эффективными для предотвращения случаев рака, вызванных серотипами вируса, содержащихся в этих вакцинах, и максимально эффективны у девушек и женщин, которые ещё не заражены вирусом папилломы человека. Но длительность защитного эффекта ещё не известна [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Список инфекций, способствующих онкогенезу, не исчерпывается перечисленными выше возбудителями. Известна связь между шистозомиазом и раком желчного пузыря, вирусом *HMRV* и раком простаты, *Mycobacterium ulcerans* (язва Бурулли) и плоскоклеточным раком кожи [9]. Наличие даже эффективной вакцины не снимает проблемы профилактики и специфической терапии инфекции, проведение скрининговых манипуляций. Вакцинация — только один из путей снижения риска развития злокачественных новообразований. Необходимы дальнейшие исследования по комплексному решению проблемы. Например, внедрённые в практику вакцины вируса папилломы человека создают иммунитет максимум к 4 возбудителям, в то время как онкогенными являются не менее 15 видов вируса папилломы человека. Более того, около 90 % всех случаев первичного заражения вирусом папилломы человека завершаются самопроизвольно в ближайшие 2 года. Вирусом папилломы человека инфицированы 60 % мужчин, хотя эффективность вакцины у мужчин не проверена. Медиана возраста диагностики рака шейки матки — 48 лет. Всё это продолжает вызывать вопросы по поводу обязательности вакцинации от вируса папилломы человека девочек школьного возраста [17].

Препятствиями для широкой вакцинации могут быть высокая стоимость вакцин, неготовность медицинского персонала и населения к их использованию, неопределённость контингента для вакцинации, возможные побочные эффекты [21] и неисследованность сроков эффективной защиты. Кроме того, широкая вакцинация от инфекций,

передаваемых половым путём (например, вакциной Гардасил), может создать у части населения ложное ощущение абсолютной защищённости с ранним началом половой жизни, promiscuitетом и отказом от профилактических диспансерных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова А.М., Ильина Н.А., Нечаева И.А. Распространённость *Helicobacter pylori* — инфекции у подростков и возможности повышения эффективности её лечения // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 5. — С. 53—56.
2. Доклад о состоянии здоровья населения г. Москвы в 2008 г. [Электронный ресурс] / Департамент здравоохранения г. Москвы. — 2008. — Режим доступа : <http://www.mosgorzdrav.ru>.
3. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Рисавичева О.С. Распространённость *Helicobacter pylori* и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2009. — № 3. — С. 38—41.
4. Bennet N., Donachovske J. Mononucleosis and Epstein — Barr virus infection [Электронный ресурс] // Medscape. — 2009. — Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/963894-overview>.
5. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV) and HPV vaccines / WHO. — Geneva, 2007.
6. Cickusic E., Mustedanagic-Mujanovic C., Iljazovic E. et al. Association of Hodgkin lymphoma with Epstein — Barr virus infection // Bosn. J. Basic Medicine Science. — 2007. — Vol. 7. — P. 58—65.
7. Finerty S., Tarlton J., Macket M. et al. Protective immunization against Epstein — Barr virus-induced disease in cottontop tamarius using the virus envelope glycoprotein gp340 produced from a bovin papillomavirus expression vector // J. Gen. Virology. — 1992. — Vol. 73. — P. 449—453.
8. Frazer I., Lowy D., Schiller J. Prevention of cancer through immunization: prospects and challenges for the 21st century // Eur. J. Immunol. — 2007. — Vol. 37, Suppl. 1. — P. 148—155.
9. Frimpong-Boateng K. Infectious disease and cancer in Africa : A medical and demographical reality [Электронный ресурс] / Global Health and Molecular Medicine. — Hannover, 2010. — P. 1—12. — Режим доступа : http://www.ourcommonfuture.de/fileadmin/user_upload/dateien/Reden/Frimpong_Boateng.pdf.
10. Giudice G., Malfertheiner P., Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori* // Expert Rev. Vaccines. — 2009. — Vol. 8. — P. 1037—1049.
11. Glaser S., Hsu J., Gully M. Epstein — Barr virus infection and breast cancer: state of evidence for viral carcinogenesis // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2004. — Vol. 13. — P. 688—697.
12. Harper D. Currently approved prophylactic HPV vaccines // Expert. Rev. Vaccine. — 2009. — Vol. 8. — P. 1663—1679.
13. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // Int. J. Cancer. — 2006. — Vol. 118. — P. 3030—3044.

14. Raabe E., Kim J., Alexander M. Vaccination as a tool for cancer prevention [Электронный ресурс] // Medscape. — Режим доступа : <http://www.medscape.com/viewarticle/725132>.
15. Recommendations from the National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C [Электронный ресурс] / USA National Institutes of Health. — 2002. — Режим доступа : <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>.
16. Sashinara J., Burkelo P., Savoldo B., Cohen J. Human antibody titers to Epstein — Barr virus gp350 correlate with neutralisation of infectivity better than antibody titers to EBV gp42 using a rapid flow cytometry based EBV neutralization assay // Virology. — 2009. — Vol. 391. — P. 249 — 256.
17. Savage L. Proposed HPV vaccine mandates rile health experts across the country // J. Natl. Cancer Inst. — 2006. — Vol. 99. — P. 665 — 666.
18. Schleiss M. Why do we not have a vaccine against congenital cytomegalovirus infection? // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. — 2006. — Vol. 3. — P. 243 — 250.
19. Siegenthaler W. Differentialdiagnose innerer Krankheiten / 17 neubearbeitete Auflage. — Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1993. — 167 p.
20. Silverberg M., Chao C., Leyden W. et al. ВИЧ-инфекция и риск развития злокачественных новообразований с установленной инфекционной этиологией и без таковой // AIDS (русское издание). — 2009. — Вып. 2, № 4. — С. 314 — 322.
21. The Truth About Gardasil [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа : <http://truthaboutgardasil.org>.
22. World cancer report [Электронный ресурс] / WHO. — Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en>.

Сведения об авторах

Делягин Василий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом педиатрии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (117997, г. Москва, Ленинский просп., д. 117, корп. 2; тел.: 8 (495) 936-90-76; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru).

Мацега Евгений Петрович — кандидат медицинских наук, заведующий клиникой детской онкологии/гематологии Читинского филиала Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН (672037, г. Чита, ул. Шилова, д. 49; тел.: 8 (3022) 41-48-76; e-mail: nii_pediatri@mail.ru).

Будчанов Юрий Иванович — доцент кафедры клинической иммунологии с аллергологией Тверской государственной медицинской академии (170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; тел.: 8 (4822) 32-11-30; e-mail: budjur@mail.ru).

Уразбагамбетов Алтай — кандидат медицинских наук, соискатель учёной степени доктора медицинских наук при Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии (117997, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2; тел.: 8 (495) 936-90-76).