

А.Н. Маянский

Нижегородская государственная медицинская академия

Вирус папилломы человека — онкогенный вирус

Контактная информация:

Маянский Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, **тел.:** (831) 465-50-58

Статья поступила: 08.03.2010 г., **принята к печати:** 26.07.2010 г.

Лекция посвящена онкогенным вирусам, в частности вирусу папилломы человека. Папилломавирусная инфекция высококонтагиозна и встречается во всех уголках земного шара. Помимо исчерпывающих современных данных о классификации, особенностях строения и эпидемиологии папилломавирусов, автор подробно описывает механизмы малигнизации очагов папилломавирусных инфекций. Освещаются также вопросы диагностики, специфической профилактики и лечения болезней, вызванных этим вирусом.

Ключевые слова: онкогенные вирусы, папилломавирусы, профилактика, вакцинация.

48

Как известно, 15–20% всех неоплазий у человека имеют вирусную этиологию — развиваются в результате воздействия так называемых онкогенных вирусов. Экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) в качестве онкогенных для человека рассматриваются следующие вирусы [1]:

1. РНК-содержащие:

- вирусы гепатита В и С (*Hepatitis B virus* и *Hepatitis C virus*, HBV/HCV), вызывающие гепатоцеллюлярный рак печени;
- вирус Т-клеточного лейкоза человека (*Human T-cell leukemia virus*, HTLV-1), являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парепареза и ряда других неонкологических заболеваний;
- вирус иммунодефицита человека (*Human immunodeficiency virus*, HIV), не обладающего

трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

2. ДНК-содержащие:

- вирус Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus*, EBV), принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований (лимфома Беркитта, рак носоглотки, лимфома Ходжкина и др.);
- герпесвирус человека 8-го типа (*Human herpesvirus type 8*, HHV-8), играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастельмана и некоторых других патологических состояний;
- папилломавирусы человека (*Human papilloma virus*, HPV), являющиеся этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей аногенитальной сферы.

A.N. Mayanskiy

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Human papilloma virus — oncogenic virus

The lecture is devoted to oncogenic viruses, particularly human papilloma virus. Papilloma viral infection is found in all parts of the globe and highly contagious. In addition to exhaustive current data on classification, specifics of papilloma viruses composition and epidemiology, the author describes in great detail the malignization mechanisms of papilloma viruses pockets. Also, issues of diagnostics and specific prevention and treatment of diseases caused by this virus are illustrated.

Key words: oncogenic viruses, papilloma viruses, prevention, vaccination.



Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз указанных болезней, а также их доказанную вирусную этиологию, становится актуальной разработка методов профилактики развития той или иной вирусной инфекции. В настоящее время уже имеются вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ). Последнему посвящена данная лекция. Проблема ВПЧ-инфекции является одной из наиболее актуальных в современном мировом здравоохранении. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около полумиллиона новых случаев рака шейки матки, 240 тыс. женщин погибает от этой болезни.

В России признаки папилломавирусной инфекции выявляются у 15,0–34,4% женщин в возрасте старше 19 лет, а среди пациенток, посещающих гинекологическую клинику при подозрении на наличие инфекций, передаваемых половым путем, доля инфицированных ВПЧ достигает 44,9%. Риск ВПЧ-инфекции начинается с момента сексуального дебюта и продолжается в течение жизни. Риск инфицирования через три года после сексуального дебюта составляет 46%. Средний промежуток времени между первым половым контактом и выявлением ВПЧ — 3 месяца, поэтому кумулятивный риск ВПЧ-инфицирования стремительно нарастает сразу после сексуального дебюта. Поэтому достаточно высокий удельный вес инфицированных определяется среди подростков [2, 3].

Папилломавирусы являются родовым таксоном семейства *Papovaviridae*. *Papova* — акроним трех групп вирусов: папилломавирусы, полиомавирусы и вакуолизирующие вирусы. В медицинской вирусологии главную роль играют папилломавирусы. Они настолько своеобразны, что масштаб родового ранга кажется для них недостаточным. Поэтому в последних руководствах о папилломавирусах говорят как о подсемействе *Papovaviridae* и даже о самостоятельном семействе *Papillomaviridae*.

Папилломавирусы представлены многочисленной группой родственных вирусов, которая включает патогены человека и большинства позвоночных животных. Для них характерна видоспецифичность, т.е. ограниченный круг поражаемых хозяев. Человек инфицируется собственными папилломавирусами, и все связанные с ними болезни относятся к антропонозам.

Папилломавирусы человека (HPV, от англ. *human papillomaviruses*) относятся к онкогенным вирусам, т.е. вызывают образование опухолей: от безобидных до смертельно опасных. Онкогенный эффект связан с их способностью нарушать дифференцировку и индуцировать пролиферацию эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек. Это проявляется в виде папиллом (бородавок) разного типа и разной локализации, а также эпителиальных дисплазий, которые могут трансформироваться в инвазивные (раковые) опухоли.

Кожные бородавки¹ чаще возникают у детей и обычно персистируют несколько лет, причиняя косметические

неудобства. Гораздо серьезнее генитальные (или аногенитальные) бородавки. Они называются остроконечными кондиломами (*condyloma acuminata*), образуя разрастания, которые в типичном виде похожи на цветную капусту. Генитальные бородавки чаще развиваются на наружных половых органах, но могут поражать влагалище, шейку матки, пенис. Это одна из самых распространенных инфекций, передающаяся половым путем.

Сходные поражения встречаются и в других отделах слизистых оболочек — ротовая полость, конъюнктив, верхние дыхательные пути. HPV-инфекция гортани может служить причиной рецидивирующего респираторного папилломатоза (ларингеальные бородавки). Он обычно возникает в раннем детстве, являясь результатом перинатального заражения (генитальные бородавки). При распространении на глубокие отделы респираторного тракта к охриплости присоединяются симптомы асфиксии, требующие трахеотомии. Операцию часто приходится повторять многократно, но в конечном счете ребенок все равно погибает от асфиксии.

Дисплазии (син. интраэпителиальные неоплазии) наиболее типичны для эпителия шейки матки. В большинстве случаев они носят доброкачественный характер, но возможна и малигнизация вплоть до инвазивного рака. По летальности и распространенности цервикальная карцинома занимает второе место среди раковых заболеваний женщин (после рака молочной железы), а в развивающихся странах занимает первую позицию (около 25% женских злокачественных опухолей).

Строение вириона

Папилломавирусы представляют собой небольшие (55–60 нм в диаметре) безоболочечные вирусы. Капсид кубической симметрии, содержит два белка — L1 и L2 (от англ. *late*, поздний). L1 называется главным капсидным белком. Он составляет более 80% капсидного материала, образуя блоки (капсомеры), из которых построен капсид. Анти-L1 антитела обладают вируснейтрализующей активностью, подчеркивая значимость L1 в инициации инфекции. L2 является минорным белком. Он не задействован в образовании капсида, но участвует в его стабилизации и стыковке с геномом.

Геном представлен циркулярной двухспиральной ДНК, ассоциированной с клеточными гистонами. Он состоит примерно из 8000 пар оснований и кодирует около 10 белков. Транскрипция подвергается только одна из нитей ДНК.

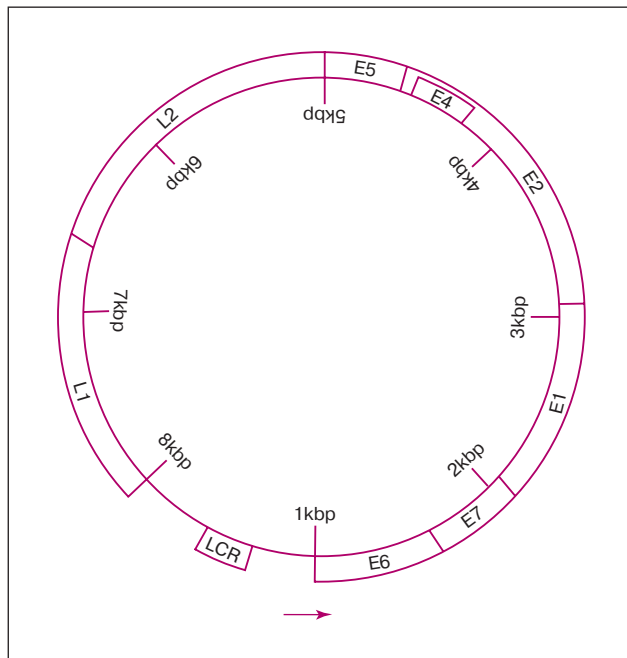
Функционально геном включает три участка (рис. 1):

- 1) некодирующий (нетранслируемый) фрагмент — длинный контролирующий участок (LCR, от англ. *long control region*; 400–1000 пар оснований). Он управляет экспрессией вирусных генов, воспринимая (связывая) вирусные и клеточные регуляторы транскрипции. Здесь же находится участок, с которого начинает-

¹ Выделяют три типа кожных бородавок: обычные, плоские и плантарные. В отличие от обычных бородавок (*verrucae vulgaris*) плоские бородавки (*verrucae planae*) не похожи на папилломы. Это гладкие (не выступающие над поверхностью), асимметричные папулы розового или коричневатого цвета. Чаще возникают на лице, коленях, предплечьях и шее. Своеобразным вариантом являются плантарные бородавки (*verrucae plantaris*), поражающие ступни ног. Испытывая постоянное давление, они растут вглубь тканей, сопровождаясь кровотечением и болевым синдромом.



Рис. 1. Схема циркулярной ДНК HPV-генома



50

Лекция

ся репликация ДНК. LCR — наиболее вариабельный фрагмент вирусного генома. Не исключено, что именно его особенности определяют тканевую специфичность папилломавирусов;

- 2) гены, кодирующие ранние белки: E1, E2, E4, E5, E6 и E7 (от англ. *early* — ранний; E3 не экспрессируется — псевдоген). Это неструктурные белки (не входят в состав вириона), задействованные в вирусной репликации и онкогенезе;
- 3) гены, кодирующие структурные (вирионные) белки, L1 и L2 (от англ. *late* — поздний).

Классификация

HPV делится на типы (точнее генотипы), которые дифференцируют по особенностям нуклеотидной последовательности небольшого участка L1-гена: гомология не должна превышать 90%. Внутри типов дифференцируют субтипы. Их сходство (по тому же фрагменту ДНК) составляет 90–95%². Известно более 200 типов, около сотни изучено достаточно подробно.

Типирование позволяет судить о патогенетическом потенциале папилломавирусов, являясь ориентиром при оценке тканевого тропизма (кожные и мукозальные HPV-типы) и онкогенной агрессивности. Типы 1–4 обычно вызывают кожные бородавки. HPV-1 чаще ассоциирован с плантарными (подошвенными) бородавками, тогда как для HPV-2 более характерны обычные (вульгарные) бородавки кистей рук. При аногенитальных поражениях доминируют типы 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 35.

Степень онкогенной агрессивности определяет вероятность злокачественной трансформации инфицированных клеток. HPV относятся к немногим вирусам человека, участие которых в канцерогенезе не только постулировано, но и доказано. Злокачественные опухоли, ассоциированные с HPV, могут иметь разную локализацию, но безусловное лидерство принадлежит цервикальной HPV-инфекции, за которой признается ведущая роль в развитии рака шейки матки. Из 30 HPV-типов, распространяющихся половым путем и первично инфицирующих половые органы, всего четыре типа (16, 18, 31 и 45) отвечают за 80% случаев цервикального рака. По степени корреляции со злокачественными неоплазиями цервикального канала предложено дифференцировать две группы папилломавирусов — низкого и высокого онкогенного риска (см. ниже). Фактически это единственная реальная основа для прогнозирования злокачественной эволюции HPV-инфекции.

Эпидемиология

При кожных формах заражение происходит путем прямых и опосредованных контактов, т.е. через объекты внешней среды. Об этом говорят вспышки папилломавирусных инфекций (бородавок) при пользовании общими гимнастическими снарядами и посещении бассейнов. Наиболее чувствительны дети раннего возраста.

Генитальные папилломы передаются половым путем и принадлежат к числу самых распространенных сексуально-трансмиссивных заболеваний. Впрочем, возможны и неполовые пути заражения. На это указывает отсутствие корреляции между HPV-типами половых партнеров и обнаружение HPV-ДНК у девственниц.

Генитальный тракт служит источником заражения ротовой полости и верхних дыхательных путей. HPV-типирование позволяет следить за распространением инфекции и дифференцировать эндогенные рецидивы от реинфекции. Это позволило связать респираторный папилломатоз с перинатальным HPV-заражением и орогенитальными половыми контактами, обосновать вероятность неполового пути передачи генитальных HPV-вирусов, проследить за этиологической преемственностью неоплазий и инвазивной карциномы шейки матки.

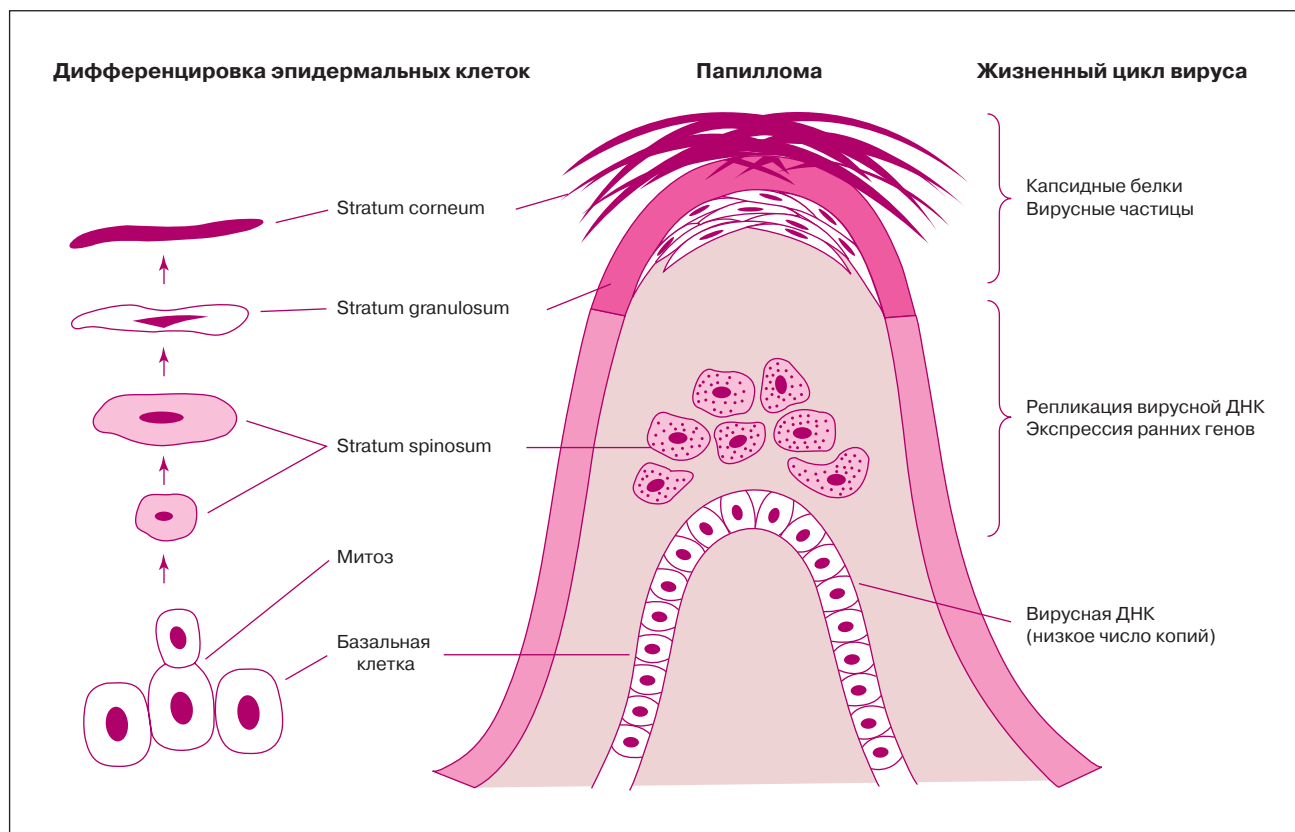
Репликация и патогенез

Папилломавирусы инфицируют многослойный плоский эпителий, что определяет спектр поражаемых мишеней — эпидермис кожи и слизистые оболочки, покрытые многослойным плоским эпителием. Заражению подвергаются недифференцированные, активно пролиферирующие клетки базального (зародышевого) слоя, которые обеспечивают непрерывное обновление эпителиального пласта. Дозревая по мере продвижения на поверхность, они утрачивают способность к делению и в конце концов сбрасываются в окружающую среду. В эпидермисе это сочетается с ороговением, т.е. превращением клеток

² При изучении антигенных взаимоотношений разных HPV-типов (такая возможность появилась после разработки методов культивирования папилломавирусов) оказалось, что их L1-белки не дают перекрестных реакций, отражая принципиальное сходство гено- и иммунотипирования.



Рис. 2. Схема развития кожной бородавки (папилломы), демонстрирующая зависимость жизненного цикла папилломавирусов от дифференцировки эпителиоцитов. Этапы дифференцировочного процесса показаны слева, элементы вирусного онтогенеза — справа. Поздние события вирусной репликации (синтез структурных белков и морфогенез вирионов) происходят только в полностью дифференцированных клетках



в кератиновые чешуйки, лишенные ядра и цитоплазматических органелл.

Особенность (возможно, уникальность) папилломавирусов состоит в том, что созревание вирионов зависит от дифференцировочного процесса клеток (рис. 2). В зародышевом слое вирус лишь закрепляет свой генетический материал, который реплицируется синхронно с хромосомами и передается в виде эписомных копий дочерним клеткам. Синтез вирусных белков начинается в шиповидных клетках, а сборка вирионов (она происходит в клеточном ядре) достигает пика в зернистом слое эпителия. Принципиально, что продуктивная репликация зависит именно от дифференцировочного процесса, а не от степени зрелости клеток. Этим, в частности, объясняются трудности культивирования папилломавирусов. Нужны не просто дифференцированные эпителиоциты, а клетки в процессе созревания, причем заражение должно произойти до начала дифференцировки, т.е. на фоне их высокой пролиферативной активности. Только в этом случае удастся сохранить продуктивную инфекцию папилломавирусов в клеточных культурах *in vitro*.

Вirus достигает базального слоя эпителия через микротравмы эпидермиса или слизистых оболочек. К числу вероятных клеточных рецепторов относятся гепарансульфат и α_6 -интегрин, хотя разные HPV-типы в этом отношении неодинаковы. Оказавшись в клетке, вирусная ДНК транспортируется в ядро, где происходят основные события. Как уже говорилось, продуктивная репликация возможна лишь в клетках, вступивших на путь необратимой дифференцировки. В противном случае инфекция принимает абортный характер. Вирусный геном элиминируется (абортная инфекция) или начинает персистировать, используя механизм неинтегративной и/или интегративной вирогении³; последнее характерно для малигнизированных клеток (см. ниже).

Зависимость от факторов дифференцирующихся, но утративших способность к пролиферации эпителиоцитов ставит перед вирусом непростую задачу. Для репродукции ему необходимы транскрипция и репликация ДНК, которые целиком зависят от пролиферативного потенциала клетки-хозяина. Теряя митотическую активность, эпителиоциты прекращают синтез ферментов, поддерживаю-

³ Вирогения означает присутствие вирусных генов в чувствительной клетке без продукции зрелых вирионов. Для интегративной вирогении характерно включение вирусного генома в клеточные хромосомы. При неинтегративной вирогении вирусный геном существует отдельно от клеточного генома на уровне эписом.



щих пролиферацию. Вирус решает проблему собственной репродукции, навязывая клеткам пролиферативную активность, т.е. возвращает им способность к образованию транскрипционных и репликативных факторов. В этом суть репликативной стратегии и причина онкогенности папилломавирусов.

Сочетание клеточной пролиферации с дифференцировочным процессом характерно для доброкачественных HPV-опухолей (бородавки). Малигнизация останавливает процесс созревания эпителиоцитов, наделяя их злокачественной (инвазивной) агрессивностью. При доброкачественном росте пролиферирующие клетки не выходят за пределы эпителия (интраэпителиальный рост), тогда как злокачественная дисплазия сочетается с пенетрацией базальной мембраны, знаменуя начало метастазирования. Ранние HPV-белки обладают полифункциональностью, которая основана на их способности к взаимодействию с различными клеточными белками и регуляторными сайтами HPV-генома (LCR). Вопреки нумерации, репликация начинается с образования E6 и E7 белков. Это происходит при участии клеточных факторов, которые связываются с LCR, запуская транскрипцию вирусных генов. E6 и E7 белки реанимируют клеточный цикл, побуждая к синтезу факторов, необходимых для транскрипции и репликации ДНК. Главными мишенями служат два ключевых противоопухолевых белка, p53 и p105-RB (pRB)⁴. Они контролируют деление клеток, останавливая митотический цикл в G1-фазе. E6 взаимодействует с p53, делая его чувствительным к убиквитин-зависимой деградации⁵. Кроме того, E6 связывается еще с несколькими белками, функции которых неизвестны⁶. E7 действует через pRB, точнее через семейство RB-белков. Комплексообразование с pRB ведет к высвобождению транскрипционного фактора E2F-1. Он обеспечивает экспрессию генов, продукты которых необходимы для S-фазы клеточного цикла. Кроме того, E7 взаимодействует с циклинами, циклинзависимыми киназами и другими белками, регулирующими клеточный цикл.

Еще одним фактором, способствующим пролиферации клеток, является белок E5. Он синтезируется вслед за E6 и E7, усиливая экспрессию рецепторов для ростстимулирующих цитокинов. Это повышает чувствительность к митогенным и дифференцировочным стимулам, которые эпителиоциты получают из окружающей среды. Обобщая, можно сказать, что благодаря взаимодействию e6, e7 и e5 генов клетки обретают пермиссивность, т.е. способность поддерживать репродукцию HPV. В репликации HPV-ДНК участвуют белки E1 и E2. E2 обеспечивает связывание инициаторного LCR-сайта с E1, а тот в свою очередь подключает комплекс клеточных белков, необхо-

димых для репликации ДНК. E2 выступает и в роли регулятора транскрипции вирусных генов, определяя место сборки и действия РНК-полимеразы.

Важной функцией E2 белка является подавление транскрипции e6 и e7 генов, т.е. синтеза E6 и E7 белков. Это восстанавливает антипролиферативную активность p53 и pRB, содействуя дифференцировочному процессу эпителиоцитов и синтезу поздних HPV-белков, L1 и L2. Фактор, иницирующий транскрипцию I1 и I2 генов, неизвестен, но он, безусловно, связан с дифференцировкой эпителиальных клеток, так как образование L1 и L2 начинается по достижении ими определенной степени зрелости (в эпидермисе — клетки верхнего шиповидного и зернистого слоев (см. рис. 2).

L1 и L2 белки транспортируются в ядро, где происходит сборка вирусных частиц. Вирионы высвобождаются пассивно (без цитолиза) при разрушении поверхностных клеток, возможно, при участии белка E4. Слущиваемые клетки (в том числе роговые чешуйки эпидермиса) контагиозны.

Малигнизация

Взаимоотношения с HPV могут выходить за рамки доброкачественного конфликта, завершаясь злокачественной трансформацией эпителиальных клеток. Классический пример — рак шейки матки (цервикальная карцинома), хотя известны и другие раковые опухоли (чаще уrogenитальной сферы), ассоциированные с папилломавирусами. Из 30 HPV-типов, которые распространяются половым путем и первично инфицируют уrogenитальные органы, при цервикальном раке чаще всего встречаются типы 16, 18, 31 и 45. Около половины случаев ассоциированы с HPV-16, 25–30% — с HPV-18, 31 и 45. В целом, группу высокого риска составляют более десятка HPV-типов. С ними ассоциировано почти 100% случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Для цервикальных аденокарцином корреляция не столь значительна и существенно зависит от возраста. У женщин моложе 40 лет HPV присутствует в 89% аденокарцином, у женщин 60 лет и старше — в 43% (данные приводятся по E. M. Burd. *Human papillomavirus and cervical cancer* // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003; 16: 1–17).

Основой неопластической трансформации служит HPV-персистенция. Репликации вируса не происходит, и о его присутствии судят по наличию вирусных генов в базальном эпителии⁷. Во многих случаях это не ведет к видимым патологическим изменениям. По разным данным, бессимптомная HPV-инфекция цервикального канала наблюдается у 10–40% женщин. Нередко повторное обследование через несколько месяцев дает отрицательный результат, отражая транзитный характер носитель-

⁴ Название отражает молекулярную массу (53 кДа, 105 кДа). Белок p105-RB (pRB) ассоциирован с ретинобластомой (RB), раковой опухолью человека. Развитие ретинобластомы сочетается с отсутствием вирусного белка p105-RB (pRB).

⁵ Убиквитин — пептид, который ковалентно связывается с белками (результат действия убиквитин-лигазы), превращая их в мишень для внутриклеточных протеаз.

⁶ Масштаб HPV-индуцированной перестройки клеток впечатляет. По данным мультигенового микроанализа (microarray/gene chip analysis) в клетках, зараженных папилломавирусами (HPV-31), меняется экспрессия генов, из которых 178 подвергаются активации, а 150 — торможению (Chang Y.E., Laimins L.A. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31 // *J. Virol.* — 2000; 74: 4174–4182). Впрочем, столь серьезные изменения метаболизма характерны не только для папилломавирусов.

⁷ Для выявления специфических фрагментов ДНК используется полимеразная цепная реакция (ПЦР).



ства. Но латенция может быть и упорной, предрасполагая к осложнениям, главным из которых является канцерогенное (злокачественное) перерождение эпителия. У 15–30% женщин, позитивных по HPV, в течение двух лет развиваются предраковые изменения шейки матки; при отсутствии HPV-ДНК тот же показатель составляет 1–3%. Такая корреляция характерна для HPV-типов высокого риска, прежде всего 16 и 18. HPV-ДНК может присутствовать и в нормальных эпителиоцитах, прилегающих к папилломам. Это предрасполагает к рецидивам после удаления видимого очага опухоли.

Как правило, малигнизация возникает в результате поэтапных, многолетних изменений эпителия — от незначительных до выраженных дисплазий. Инкубация составляет 10–20 лет, и лишь изредка сокращается до одного-двух лет. Предраковые состояния связаны с усилением пролиферации и подавлением дифференцировки эпителиоцитов базального слоя. Клетки обретают инвазивность, пенетрируя базальную мембрану. В отличие от доброкачественного онкогенеза (бородавки), когда избыточная пролиферация затрагивает все эпителиальные слои за исключением базальных клеток, при малигнизации она ограничена базальным клеточным слоем. Этому сопутствует подавление эпителиальной дифференцировки, что препятствует продуктивной репликации HPV. Экспрессия

вирусного генома ограничивается транскрипцией наиболее ранних генов, прежде всего е6 и е7. Именно они кодируют главные вирусные онкопротеины, т.е. белки ответственные за трансформацию клеток. С этой точки зрения Е6 и Е7 следует считать вирусными онкогенами. Онкогенная стратегия канцерогенных папилломавирусов усиливается рядом механизмов, которые повышают агрессивность опухолевого роста. Важной особенностью является интегративная виrogenия, т.е. включение вирусного генома в состав клеточных хромосом. Интеграция, которая лишь изредка встречается при доброкачественных поражениях, типична для большинства инвазивных карцином и предраковых неоплазий⁸, существенно влияя на взаимоотношения вируса с клеткой. Во-первых, интегративная виrogenия блокирует транскрипцию е2 гена, выключая синтез Е2 белка. Это снимает негативный контроль с е6 и е7 генов, создавая условия для гиперпродукции вирусных онкопротеинов. Во-вторых, HPV-ДНК может встраиваться по соседству с клеточными онкогенами, содействуя их активации. Наконец, интеграция содействует общей дестабилизации клеточного генома, предрасполагая к нерепарируемым мутациям. Накапливаясь, они ведут к селекции инвазивных клонов клеток. Об этом говорит цитогенетическая динамика HPV-индуцированной малигнизации: поликлональность первичных поражений

53

⁸ HPV-ДНК обнаружена в хромосомах нескольких клеточных линий, полученных из генитальных опухолей. В частности, знаменитая линия клеток HeLa, берущая начало от цервикальной аденокарциномы, содержит геном HPV-18.

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*



ГАРДАСИЛ®
[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

**Сегодня у Вас есть возможность
защитить еще больше пациентов**

- РАК ШЕЙКИ МАТКИ
- РАК ВУЛЬВЫ
- РАК ВЛАГАЛИЩА
- ГЕНИТАЛЬНЫЕ
КОНДИЛОМЫ

вызванные ВПЧ* 6, 11, 16 и 18 типов

**КАЖДЫЙ
НА СЧЕТУ**



Важная информация о вакцине ГАРДАСИЛ®

ГАРДАСИЛ – вакцина, применение которой показано детям и подросткам от 9 до 17 лет и женщинам от 18 до 26 лет с целью профилактики рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых и диспластических заболеваний, генитальных кондилов и инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ*) 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины или к тем или иным вспомогательным веществам. Лицам, у которых после введения одной из доз вакцины ГАРДАСИЛ имели место симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности, не следует вводить последующие дозы ГАРДАСИЛА.

В период проведения схемы вакцинации ГАРДАСИЛОМ следует избегать наступления беременности.

Вакцина не предназначена для лечения активных наружных генитальных поражений; рака шейки матки, вульвы или влагалища; цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) или вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VaIN).

После вакцинации ГАРДАСИЛОМ в некоторых случаях наблюдались синкопальные состояния, иногда со-

провождаемые обмороком. В связи с этим после введения ГАРДАСИЛА пациенты в течение около 15 минут должны находиться под тщательным наблюдением.

К числу связанных с вакцинацией нежелательных явлений, которые имели место у реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой не менее 1,0% и чаще, чем при использовании плацебо, относятся боль в месте введения, отечность, эритема, головная боль, зуд, образование кровоподтека, боль в конечности, лихорадка, тошнота и головокружение.

ГАРДАСИЛ следует вводить в форме 3 отдельных внутримышечных инъекций. Пациентам рекомендуют придерживаться следующей схемы вакцинации: 0, 2 и 6 месяцев.

Перед применением ГАРДАСИЛА ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

*ВПЧ - вирус папилломы человека



ГАРДАСИЛ – торговая марка компании «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиала компании «Мерк и Ко., Инк.»

29-02-2012 GRD-2010-RUCA-110-J

Copyright © 2010 «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиал компании «Мерк и Ко., Инк.»
Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США Все права защищены.
Россия, Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон».
Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76



меняется олигоклональными неоплазиями и, наконец, моноклональными раковыми опухолями.

Важным признаком канцерогенных HPV является повышенное сродство их E6 и E7 белков к ингибиторам клеточной пролиферации и опухолевого роста, p53 и pRB. В сочетании с гипертранскрипцией e6 и e7 генов (из-за отсутствия e2-негативного контроля — см. выше) это ведет к срыву регуляторных механизмов в системах клеточного цикла и апоптоза, способствуя злокачественной трансформации клеток.

Онкогенез поддерживается внешними сигналами, действующими в кооперации с вирусными онкопротеинами. Как говорилось выше, HPV-трансформированные эпителиоциты обретают повышенную чувствительность к рост-стимулирующим цитокинам и, соответственно, склонность к гиперпролиферации. Учитывая, что гены вирусных онкопротеинов (e6 и e7) у канцерогенных папилломавирусов гораздо агрессивнее, можно думать о значительно большем влиянии микроокружения (тех же цитокинов) на судьбу инфицированных ими клеток.

Присутствие канцерогенных HPV необходимо, но недостаточно для развития рака. Малигнизации способствуют нарушения клеточного иммунитета (они возникают при ВИЧ-инфекции и фармакологической иммуносупрессии), длительное применение стероидных гормонов (оральные контрацептивы), герпетические инфекции, коинфицирование несколькими HPV-типами, многократная беременность, курение. Имеет значение и генетическая предрасположенность, которая влияет на чувствительность к заражению, способность к элиминации вируса и длительность инкубационного периода. Впрочем, по ряду позиций есть противоречия, и единственно надежным прогностическим критерием служит обнаружение канцерогенных разновидностей папилломавирусов, которые различаются по степени малигнизующего эффекта, чувствительности к кофакторному сопровождению, географическому и этническому распространению.

Иммунитет

Большинство HPV-инфекций носят клинически латентный и преходящий характер. Лишь немногие получают развитие, вызывая опухоли, как правило, доброкачественной природы. Их естественная эволюция завершается спонтанной регрессией, для которой требуется разное время — от нескольких недель до нескольких лет. Примерно половина кожных бородавок исчезает в течение двух лет. Около 90% HPV-индуцированных цервикальных изменений самоликвидируются в течение 12–36 мес. Это говорит о том, что иммунная система медленно, но, в конечном счете, эффективно справляется с инфекцией. Основу иммунной защиты составляют Т лимфоциты. Судя по клеточному инфильтрату папиллом, главную роль играют CD4+ клетки и реакции замедленной гиперчувствительности.

В сыворотке появляются нейтрализующие анти-L1 антитела. Сероконверсия характерна лишь для 50–70% первично инфицированных женщин и наступает (это показано для HPV-16) спустя 8–9 месяцев. Антитела образуются в небольшом количестве и у 25% женщин обнаруживаются в течение 10-летнего периода. Наличие L1-антител не освобождают организм от уже развившейся (перси-

стентной) HPV-инфекции, но может предотвратить новое заражение, связанное с тем же HPV-типом.

По мере малигнизации устойчивость к иммунным реакциям возрастает, усиливая вероятность ракового перерождения. При слабой и умеренной дисплазиях цервикальные карциномы возникают в единичных случаях, тогда как не менее 10–15% агрессивных интраэпителиальных неоплазий трансформируются в инвазивные опухоли. Нередко это происходит на фоне анти-HPV сдвигов (главным образом анти-E6 и E7) в системах клеточного и гуморального иммунитета. Это показывает, что иммунный ответ не гарантирует от эндогенных рецидивов и от повторного заражения гетерологичными типами (и даже субтипами) HPV. Одной из причин может быть лимитированная экспрессия вирусных генов и ее снижение по мере развития диспластического процесса.

Диагностика

HPV-инфекция легко диагностируется визуально на основе клинических и патогистологических признаков. Коммерчески доступны антитела для иммуоцитохимического определения общего (родоспецифического) антигена папилломавирусов, но их чувствительность недостаточна для надежного диагноза. Серологическая диагностика (определение анти-HPV антител) тоже мало чувствительна и вряд ли получит широкое применение. Выделение вирусов — слишком сложная процедура для рядовых лабораторий.

Чаще используется молекулярно-генетический анализ (выявление HPV-ДНК). Это выглядит целесообразным для прогностического обнаружения канцерогенных HPV при эпителиальных дисплазиях шейки матки.

Профилактика и лечение

Неспецифические методы. Лечение основано на удалении HPV-папиллом химическими и физическими методами. В первом случае применяется обработка кислотами, формальдегидом, глютеральдегидом, антиметаболитами. Для физической эрадикации используют механическое удаление, криотерапию (обработку жидким азотом), лазерную и электрохирургию. Терапевтический эффект оказывают местные аппликации интерферонов и их индукторов (в виде мазей). Возможны рецидивы, связанные с персистенцией вируса в сопредельных тканях.

Специфические методы предупреждения HPV-инфекции. Признание причинной связи между HPV и злокачественной трансформацией клеток, а также естественная элиминация папилломавирусов на этапе доклинической латенции, доброкачественных и предраковых неоплазий позволяют надеяться на возможность специфической (т.е. иммунной) профилактики и терапии HPV-ассоциированных патологий, прежде всего цервикального рака.

Основное внимание сконцентрировано на двух наиболее опасных канцерогенных HPV-типах — 16 и 18. Поскольку папилломавирусы не удается получать в достаточном количестве в клеточных культурах, современные вакцины используют генно-инженерные препараты белка L1. Их получают при экспрессии вирусного гена L1 в рекомбинантных дрожжах или в клетках насекомых, инфицирован-



ных рекомбинантными бакуловирусами. В обоих случаях это ведет к самосборке белка L1 в макромолекулярные структуры (вирусоподобные частицы, VLP — от англ. *virus like particles*), которые морфологически и антигенно похожи на капсид дикого вируса, но не содержат вирусную ДНК, а потому лишены инфекционности. Пассивная иммунизация животных антителами, полученными при вакцинации VLP, показала их превентивное действие против вирусной инфекции и неоплазий, вызванных HPV-вирусами, из которых приготовлены VLP.

Разработано две профилактических адсорбированных L1-VLP-вакцины. Бивалентная вакцина *Cervarix*, содержит L1-белок (он получен в культуре клеток насекомых, зараженных рекомбинантным бакуловиром) двух наиболее канцерогенных 16/18 HPV-типов (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). Тетравалентная вакцина *Gardasil*, включает L1-белок (получен в культуре рекомбинантных дрожжей) 16/18/6/11 HPV-типов (типы 6 и 11 чаще других HPV вызывают аногенитальные бородавки [*Condyloma acuminata*] и респираторный папилломатоз (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA). Вакцины вводят внутримышечно, трехкратно, на протяжении 6 месяцев.

Накоплен большой материал о 4–5-летнем применении HPV-вакцин у девочек 9–15 лет, т.е. до первого сексуального контакта с папилломавирусами. Показано, что HPV-вакцины безвредны (единственное осложнение — воспалительная реакция в зоне введения) и высоко иммуногенны (вызывают образование нейтрализующих антител у всех привитых). Примерно у половины привитых уровень антител через 4–6 лет существенно превышал контрольные цифры. У всех привитых формировалась иммунная память, которая способствовала быстрому ответу на контакт с HPV-типами, включенными в вакцину. Это создавало резистентность к цервикальной интраэпителиальной HPV-16/18 неоплазии более чем в 90% случаев. Устойчивость к HPV-6/11-зависимым аногенитальным папилломам (вакцинация тетравалентной вакциной *Gardasil*) приближалась к 100%. Говорить о профилактике цервикального рака пока рано — для этого требуется более длительное наблюдение (десяtkи лет).

Пытаются вакцинировать и более зрелых женщин. При этом необходимо помнить, что L1-HPV-вакцины, обла-

дая превентивным действием, лишены терапевтического эффекта, не излечивая от внедрившегося (персистентного) вируса. Есть программы вакцинации мужской части населения (мальчиков, не достигших половой зрелости). Делаются попытки расширить спектр действия профилактических HVP-вакцин. Для этого в состав вакцин предлагают ввести второй капсидный компонент, белок L2. Он включает родоспецифические эпитопы, общие для всех HPV-типов. Проблемой является низкая иммуногенность L2, значительно уступающая L1-VLP. Недавно в опытах на кроликах было показано, что внедрение консервативных L2-эпитопов в L1-LP ведет к повышению титра «общих» (т.е. родоспецифических) нейтрализующих антител (Kondo K. et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes // J. Med. Virol. — 2008; 80: 841–846). Это позволяет думать о возможности усовершенствования HVP-вакцин, т.е. о смене типоспецифического характера их действия на более общий эффект, нацеленный на все или большинство папилломавирусов, опасных для человека.

Специфические методы лечения HPV-инфекций. Предраковые HPV-дисплазии и HPV-раковая опухоль шейки матки (это касается и других карцином, связанных с папилломавирусами) отличаются от большинства других злокачественных заболеваний тем, что они содержат чужеродные вирусные антигены (Е6 и Е7), которые являются необходимым условием для поддержания канцерогенного фенотипа. Присутствие белков Е6 и Е7 создает уникальную мишень для лечебных вакцин. Их целью служит формирование клеточного иммунитета, направленного на удаление HPV-антигенов из трансформированных клеток⁹. Проведено множество клинических исследований, в которых использовались различные вакцины, основанные на белках Е6/Е7 и их генах («голые» и векторные ДНК-вакцины). Несмотря на то, что некоторые из вакцин давали ощутимый анти-HPV Т-клеточный ответ, их лечебный эффект против цервикального рака и дисплазий шейки матки был в лучшем случае минимальным. Необходимы дальнейшие поиски терапевтических препаратов, нацеленных на снижение хронических (персистентных) папилломатозных инфекций, которые служат предшественниками инвазивных раковых опухолей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://www.iarc.fr>.
2. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of the cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2002; 109: 96–98.
3. Winer R.L., Lee S.-K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students // Am. J. Epidemiol. — 2003; 157: 218–226.
4. Kondo K. et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes // J. Med. Virol. — 2008; 80: 841–846.
5. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология // Н. Новгород: Издательство НГМА, 2006: 441–448.
6. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. — 2003; 16: 1–17.

7. Garland S.M. Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation // Indian. J. Med. Res. — 2009; 130: 311–321.
8. Huang Ch.-F., Monie A., Weng W.-H., Wu T.C. DNA vaccines for cervical cancer // Am. J. Transl. Res. — 2010; 2: 75–87.
9. Kanodia S., Da Silva D.M., Kast W.M. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions // Int. J. Cancer. — 2008; 122: 247–259.
10. Kawana K., Yasugi T., Taketani Y. Human papillomavirus vaccines: current issues & future // Indian J. Med. Res. — 2009; 130: 341–347.
11. Stanley M. Prophylactic human papillomavirus vaccines: will they do their job? // J. Intern. Med. — 2010; 267: 251–259.

⁹ Капсидные белки L1 и L2 отсутствуют в базальном слое клеток, зараженных HPV, а потому не являются идеальной мишенью для лечебных HPV-вакцин.