

- AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J. Periodontol. 2013, 84 (4): 106-112.
8. Gankovskaya L.V., Svitich O.A., Lavrov V.F. et al. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF $\alpha$  expression in cervical cells. Intern. Trends Immunology. 2014, 2: 62-66.
  9. Jazi M.M., Solgi G., Roosta H.A. et al. HLA-DRB and HLA-DQA/HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis. J. Periodontal Res. 2013, 48 (4): 533-539.
  10. Karimbux N.Y., Saraiya V.M., Elangovan S. et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. J. Periodontol. 2012, 83 (11): 1407-1419.
  11. Luis-Delgado O., Echevarría-García J. J., Berini-Aytés L. et al. Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease. Med. Oral. 2004, 9(2):125-137.
  12. Schröder N.W., Hermann C., Hamann L. et al. High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR. J. Mol. Med. 2003, 81 (6): 368-372.
  13. Taba M. Jr., Souza S.L., Mariguela V.C. Periodontal disease: a genetic perspective. Braz. Oral. Res. 2012, 26 (1): 32-8.
  14. Tesse R., Cardinale F., Santostasi T. et al. Association of beta-defensin-1 gene polymorphisms with Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis. Genes Immun. 2008, 9 (1): 57-60.

Поступила 15.05.15

Контактная информация: Свитич Оксана Анатольевна,  
105064, Москва, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495)674-55-01

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*П.Д.Лопухов<sup>1</sup>, Н.И.Брико<sup>1</sup>, А.А.Халдин<sup>2</sup>, Н.Н.Цапкова<sup>1</sup>, О.В.Лунашко<sup>2</sup>*

### **ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА**

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова,  
<sup>2</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

Папилломавирусы — большая и разнообразная группа вирусов. Она включает около двухсот полностью описанных типов, которые были обнаружены у людей. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) выступают этиологическим агентом при различных доброкачественных и злокачественных поражениях эпителия слизистых оболочек и кожи. Крайне важно, что персистирующая ВПЧ инфекция определенных типов является ведущей причиной рака шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища, анального канала и ротоглотки (включая основание языка и миндаины). Профилактика ВПЧ инфекции — лучший способ борьбы с обусловленными ВПЧ заболеваниями, а вакцинация, как было показано, самый эффективный метод ее профилактики. В данной статье рассмотрены основные характеристики и клинические проявления папилломавирусной инфекции, а также эффективность вакцинации против ВПЧ.

Журн. микробиол., 2016, № 1, С. 71—78

Ключевые слова: папилломавирус, рак шейки матки, аногентиальные бородавки, вакцинация

## **PAPILLOMAVIRUS INFECTION: PRINCIPLE CHARACTERISTICS, CLINICAL MANIFESTATIONS, VACCINE PROPHYLAXIS**

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Moscow Scientific-Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Russia

Papillomaviruses are a large and diverse group of viruses. It includes approximately 200 fully described types that have been detected in humans. Human papilloma viruses (HPV) are etiologic agents during various benign and malignant lesions of mucous membrane and skin epithelium. Very importantly, persistent HPV infection of certain types is a leading cause of carcinoma of uterine cervix, penis, vulva, vagina, anal canal and fauces (including tongue base and tonsils). HPV infection prophylaxis is the best means to control HPV-conditioned diseases, and vaccination, as had been demonstrated, — the most effective method of its prophylaxis. In this paper principle characteristics and clinical manifestations of papillomavirus infection, as well as effectiveness of vaccination against HPV are examined.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 1, P. 71—78

Key words: papillomavirus, cervical carcinoma, anogenital warts, vaccination

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) широко распространена по всей планете, она обнаруживается у большинства высших позвоночных (млекопитающих, птиц, рептилий) и у человека. ПВИ может иметь как бессимптомное, так и клинически выраженное течение — в виде новообразований кожи и слизистых оболочек [9]. В семействе Papillomaviridae на текущий момент описано более 200 типов вируса, естественным хозяином для которых является человек, они носят общее название — вирус папилломы человека (ВПЧ) [14]. Типы ВПЧ разделяются на пять родов: Alpapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus и Nupapillomavirus. ВПЧ инфицируют эпителиальные клетки слизистой оболочки аногенитального тракта (только Альфа-папилломавирусы), слизистой ротовой полости или эпителиальные клетки кожи (представители всех пяти родов) [7]. Особое значение данным вирусам придает тот факт, что они относятся к инфекционным агентам, для которых установлена роль в возникновении онкологических заболеваний. Международным агентством по изучению рака (МАИР, IARC) декларирована связь между ВПЧ и раком шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища, анального канала и ротоглотки (включая основание языка и миндалин). Из расчетных 12,7 млн новых случаев рака по всему миру в 2008 году около 4,8% могли быть связаны с ВПЧ [5]. Помимо роли в образовании злокачественных новообразований, ВПЧ является этиологическим агентом для различных видов вирусных бородавок, аногенитальных кондилом и папилломатоза гортани.

Одним из ведущих способов борьбы со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ, является профилактика, а наиболее эффективный метод профилактики — вакцинация против ВПЧ. Она стала доступна лишь с 2006 года, однако получила широкое распространение и уже к 2012 году входила в Национальные программы иммунизации (НПИ) 40 стран мира. В Европе число стран, включивших ВПЧ-вакцинацию в свои НПИ, выросло с 3 в 2007 году до 22 в 2012 [5]. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database) на сентябрь 2015 года вакцинация против ВПЧ включена в НПИ 62 стран мира и в 3 странах включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд Региональных календарей профилактических прививок субъектов федерации).

*Вирус папилломы человека.* ВПЧ является ДНК-содержащим вирусом, его геном представлен циркулярной двуспиральной ДНК, насчитывающей около 8000 спаренных оснований (bp). Геном всех типов ВПЧ состоит из восьми открытых рамок

считывания (ORF), в которых выделяются 3 функциональные части: ранний (E, early) участок, который кодирует белки E1-E7, необходимые для репликации вируса; поздний (L, late) участок, кодирующий структурные белки L1-L2, участвующие в сборке вирусных частиц и формировании капсомеров; длинный регулирующий участок (LCR, long control region), содержащий цис-регуляторные элементы, необходимые для репликации и транскрипции вирусной ДНК [10]. Ключевую роль в канцерогенезе при ВПЧ-инфекции играют белки E6 и E7. Они инактивируют белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb, тем самым нарушая нормальный жизненный цикл клетки и предотвращая апоптоз, что в дальнейшем приводит к неоплазии [9].

Распределение ВПЧ по родам, видам и типам (табл.) основано на различиях в нуклеотидной последовательности наиболее постоянного участка открытой рамки считывания, отвечающей за кодирование структурного белка L1 (L1 ORF). Так, представители двух родов между собой имеют менее 60% сходства данной нуклеотидной последовательности, представители двух видов внутри одного рода имеют 60 — 70% сходства, а каждый новый тип ВПЧ должен быть схож с уже известными типами не более, чем на 90% [7].

Филогенетически близкие типы по биологическим и патогенетическим свойствам зачастую идентичны, однако встречаются случаи и значительных различий. Примером связи между филогенетикой и патологией для близкородственных типов служат пары: ВПЧ 2 и ВПЧ 27, ВПЧ 6 и ВПЧ 11, ВПЧ 16 и ВПЧ 31, которые

**Распределение типов ВПЧ по родам и видам [13]**

Род	Вид	Типовой вид	Другие типы	Род	Вид	Типовой вид	Другие типы		
Альфа	1	<b>ВПЧ 32</b>	ВПЧ 42	Гамма	7	<b>ВПЧ 109</b>	ВПЧ 123 / 134 / 138 / 139 / 149 / 155 / 170 / 186 / 189 / 193		
	2	<b>ВПЧ 10</b>	ВПЧ 3 / 28 / 29 / 77 / 78 / 94 / 117 / 125 / 160		8	<b>ВПЧ 112</b>	ВПЧ 119 / 147 / 164 / 168 / 176		
	3	<b>ВПЧ 61</b>	ВПЧ 62 / 72 / 81 / 83 / 84 / 86 / 87 / 89 / 102 / 114		9	<b>ВПЧ 116</b>	ВПЧ 129		
	4	<b>ВПЧ 2</b>	ВПЧ 27 / 57		10	<b>ВПЧ 121</b>	ВПЧ 130 / 133 / 142 / 180 / 191		
	5	<b>ВПЧ 26</b>	ВПЧ 51 / 69 / 82		11	<b>ВПЧ 126</b>	ВПЧ 136 / 140 / 141 / 154 / 169 / 171 / 181 / 202		
	6	<b>ВПЧ 53</b>	ВПЧ 30 / 56 / 66						
	7	<b>ВПЧ 18</b>	ВПЧ 39 / 45 / 59 / 68 / 70 / 85 / 97						
	8	<b>ВПЧ 7</b>	ВПЧ 40 / 43 / 91						
	9	<b>ВПЧ 16</b>	ВПЧ 31 / 33 / 35 / 52 / 58 / 67						
	10	<b>ВПЧ 6</b>	ВПЧ 11 / 13 / 44 / 74						
	11	<b>ВПЧ 34</b>	ВПЧ 73 / 177						
	13	<b>ВПЧ 54</b>							
	14	<b>ВПЧ 71</b>	ВПЧ 90 / 106						
	Бета	1	<b>ВПЧ 5</b>					ВПЧ 8 / 12 / 14 / 19 / 20 / 21 / 24 / 25 / 36 / 47 / 93 / 98 / 99 / 105 / 118 / 124 / 143 / 152 / 195 / 196	12
2		<b>ВПЧ 9</b>	ВПЧ 15 / 17 / 22 / 23 / 37 / 38 / 80 / 100 / 104 / 107 / 110 / 111 / 113 / 120 / 122 / 145 / 151 / 159 / 174 / 182 / 198	13				<b>ВПЧ 128</b>	ВПЧ 153
3		<b>ВПЧ 49</b>	ВПЧ 75 / 76 / 115	14	<b>ВПЧ 131</b>				
4		<b>ВПЧ 92</b>		15	<b>ВПЧ 135</b>	ВПЧ 146 / 179 / 192			
5		<b>ВПЧ 96</b>	ВПЧ 150 / 185	16	<b>ВПЧ 137</b>				
Гамма	1	<b>ВПЧ 4</b>	ВПЧ 65 / 95 / 158 / 173 / 205	17	<b>ВПЧ 144</b>				
	2	<b>ВПЧ 48</b>	ВПЧ 200	18	<b>ВПЧ 156</b>				
	3	<b>ВПЧ 50</b>	ВПЧ 188	19	<b>ВПЧ 161</b>	ВПЧ 162 / 166			
	4	<b>ВПЧ 60</b>		20	<b>ВПЧ 163</b>	ВПЧ 183 / 194			
	5	<b>ВПЧ 88</b>		21	<b>ВПЧ 167</b>				
	6	<b>ВПЧ 101</b>	ВПЧ 103 / 108	22	<b>ВПЧ 172</b>				
				23	<b>ВПЧ 175</b>				
				24	<b>ВПЧ 178</b>	ВПЧ 190 / 197			
				25	<b>ВПЧ 184</b>				
				26	<b>ВПЧ 187</b>				
				27	<b>ВПЧ 201</b>				
					<b>ВПЧ 203</b>				
				Мю	1	<b>ВПЧ 1</b>			
					2	<b>ВПЧ 63</b>			
						<b>ВПЧ 204</b>			
				Ню	1	<b>ВПЧ 41</b>			

являются причиной возникновения обыкновенных кожных бородавок, аногенитальных бородавок и рака шейки матки, соответственно. ВПЧ 2 — наглядный пример возможных различий между представителями одного рода: относясь филогенетически к роду Альфа, представители которого в большинстве своем вызывают заболевания аногенитальной области, он сам обнаруживается, главным образом, в вирусных бородавках на коже. В то же время, ВПЧ 2 и ВПЧ 4, которые относятся к разным родам (Альфа и Гамма, соответственно), являются причиной схожих вирусных бородавок на коже [7].

На современном этапе изучения ВПЧ установлено, что многие типы, включая большинство представителей родов Бета и Гамма, вызывают у иммунокомпетентных лиц лишь бессимптомный инфекционный процесс и обнаруживаются в соскобах кожи и смывах со слизистых (некоторые типы рода Гамма). Эти вирусы хорошо адаптированы к своим хозяевам и в большинстве случаев могут проходить жизненный цикл и поддерживать уровень популяции, не вызывая видимых патологических изменений. Данное наблюдение — свидетельство того, что взаимодействие папилломавирусов с популяциями своих естественных хозяев продолжается, вероятно, огромный промежуток времени, что позволило сформироваться балансу между репликацией вируса и иммунной системой макроорганизма [9].

Для представителей рода Альфа, инфицирующих слизистые оболочки аногенитального тракта, введена дополнительная эпидемиологическая классификация, основанная на риске возникновения злокачественных новообразований в результате инфицирования. Согласно данной классификации выделяются 15 ВПЧ типов высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82), 3 типа возможно высокого риска (ВПЧ 26, 53 и 66) и 12 типов низкого риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) [19].

*ВПЧ и злокачественные новообразования.* На текущий момент, помимо ВПЧ, установлена роль нескольких инфекционных агентов как основной причины или как сопутствующего фактора специфических онкологических заболеваний. К ним относятся: два представителя семейства герпес вирусов (вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 8 типа), вирусы гепатита В и С, полиомавирус человека (Merkel cell polyomavirus, MCV), Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типа, бактерия *Helicobacter pylori* (как основная причина рака желудка) и ряд паразитов: *Schistosoma haematobium* (основная причина рака мочевого пузыря в Египте), *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* (факторы развития холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы на юго-востоке Таиланда и юге Китая) [26].

Роль инфицирования женщин ВПЧ в возникновении рака шейки матки (РШМ) была доказана в ходе ряда эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований. ДНК ВПЧ различных типов обнаруживалась в 99,7% случаев как плоскоклеточного рака, так и аденокарциномы [24, 27]. Наиболее распространенными типами ВПЧ при инвазивном раке шейки матки (иРШМ) являются типы 16 и 18. На них приходится порядка 70 — 76% случаев иРШМ во всем мире (~55 — 60% на ВПЧ 16 и ~15 — 18% на ВПЧ 18). 12 наиболее часто встречающихся типов ВПЧ при иРШМ по мере убывания распространенности выглядят следующим образом: ВПЧ 16, 18, 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 и 56 [18]. В России, по данным мета-анализа, тремя наиболее распространенными типами ВПЧ при иРШМ являются ВПЧ 16 (~65 — 66%), ВПЧ 18 (~6 — 18%) и ВПЧ 45 (6 — 13%). ВПЧ 16 также был наиболее часто встречающимся типом, обнаруживаемым при обследовании женщин с нормальной цитологией (от 3 до 14%) [23].

Вскоре после обнаружения ДНК ВПЧ 16 и 18 в биопсиях РШМ ДНК этих же типов были обнаружены и при других типах рака аногенитальной области. Установлено, что примерно в 50% случаев карциномы вульвы обнаруживается ДНК ВПЧ (главным образом, ВПЧ 16). Карциномы полового члена содержат ДНК

ВПЧ в 30 — 50% случаев. Для карцином влагалища, анального канала и периаанального рака данный показатель составляет 60 — 90% [8, 12, 26]. ДНК ВПЧ также обнаруживается при плоскоклеточном раке головы и шеи в 22,1 — 45,8% случаев в зависимости от точной локализации процесса (ротоглотка, гортань или полость рта), из них до 82,2% приходится на ВПЧ 16 типа [20].

Глобальный вклад папилломавирусов в возникновение онкологических заболеваний у женщин и у мужчин не одинаков. Это в значительной степени обусловлено ролью ВПЧ в развитии рака шейки матки. Более 50% онкологических заболеваний, связанных с инфекциями, у женщин вызваны ВПЧ. Для мужчин аналогичная цифра составляет приблизительно 4,3% [28].

В 2012 году расчетное число новых случаев РШМ во всем мире составило 528 000 (четвертый по частоте встречаемости рак среди женщин), а расчетное число смертей — 266 000 (также четвертое место среди злокачественных новообразований, повлекших за собой смерть у женщин). Показатель заболеваемости РШМ сильно варьирует от страны к стране, большую роль играет уровень развития экономики и здравоохранения. Так, РШМ является наиболее частым раком в 38 из 184 странах по всему миру и в 45 странах — ведущей причиной смерти, эти страны в основном располагаются в Африке к Югу от Сахары, Азии, а также Центральной и Южной Америке. Наименьшие показатели заболеваемости отмечаются в Западной Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и странах Восточного Средиземноморья. За последние 30 лет во многих странах отмечалось снижение заболеваемости РШМ, что во многом связано с улучшением уровня жизни населения, а в некоторых странах — с внедрением эффективной системы вторичной профилактики. В то же время, в ряде стран даже с высоким уровнем жизни населения отмечается рост заболеваемости РШМ, к ним относятся, например, некоторые страны Восточной Европы и бывшего СССР. Изменения в сексуальном поведении людей повлекли за собой повышение риска инфицирования ВПЧ высокого риска, что в условиях отсутствия эффективных программ скрининга ведет к росту заболеваемости РШМ [25].

В России в 2013 году зарегистрировано 15 427 новых случаев РШМ, стандартизированный показатель заболеваемости составил 14,7 на 100 000 населения. За период с 1997 по 2013 гг. имеется достоверная тенденция к росту заболеваемости РШМ. Однако данная картина не характерна для всей страны, и в ряде регионов (наиболее экономически развитых) отмечается снижение заболеваемости. Например, в Москве в 2013 году зарегистрировано 844 новых случая РШМ, стандартизированный показатель заболеваемости — 8,46 на 100 000 населения, а за период с 2007 по 2013 гг. отмечается тенденция к снижению заболеваемости [1].

Одной из особенностей РШМ является сравнительно молодой средний возраст заболевших. Если для большинства злокачественных новообразований в России характерен рост среднего возраста впервые установленного диагноза, то для РШМ данный показатель снижается, и на 2013 год он составлял ~52 года [1].

Расчетное число новых случаев злокачественных новообразований, возникновение которых связывают с ВПЧ, в 2008 году в мире составило 700 000. Из них непосредственно ВПЧ мог послужить причиной 610 000 случаев [11].

*ВПЧ и доброкачественные новообразования.* Доброкачественные новообразования, вызываемые ВПЧ, условно разделяются на два типа: слизистые и кожные. К слизистым относятся: аногенитальные бородавки (или остроконечные кондиломы), бородавки полости рта и папилломатоз гортани. К кожным — различные виды кожных (вирусных) бородавок.

Аногенитальные бородавки (АБ) — клинически выраженная форма ПВИ, которая проявляется в виде единичных или множественных папул на влагалище, вульве, половом члене, мошонке, матке, уретре, анальном канале и в перианальной области. ВПЧ 6 и 11 обнаруживаются в 96 — 100% случаев АБ и являются

главной причиной их возникновения [5]. АБ крайне заразное заболевание: приблизительно у 65% лиц, имеющих инфицированного полового партнера, в течение непродолжительного периода времени (от 3 недель до 8 месяцев) также возникают АБ [16]. В среднем, инкубационный период для АБ составляет от 1 до 3 месяцев [21]. Однако проведенное в США когортное исследование среди молодых мужчин показало, что АБ могут появиться и в течение двух лет после случайного обнаружения бессимптомного инфицирования гениталий ВПЧ типами 6 и 11 [4]. АБ широко распространены среди взрослого населения по всему миру: заболеваемость ими составляет от 160 до 289 случаев на 100 000 населения, в зависимости от региона [22].

Зачастую, именно те типы ВПЧ, которые вызывают видимые и длительно сохраняющиеся папилломы гениталий и ротовой полости, вызывают наибольшее беспокойство у пациентов. Примерно у одной трети пациентов, начинающих лечение от АБ, спустя 3 месяца данные образования все еще сохраняются или возникают повторно. Типы ВПЧ, которые вызывают АБ (представители 10 вида рода Альфа, ВПЧ 6 и 11) также являются причиной возникновения рецидивирующего респираторного папилломатоза (РРП). Это достаточно редкое заболевание, поражающее детей с частотой порядка 4 случаев на 100 000, имеющее тяжелое течение и требующее хирургического вмешательства, зачастую неоднократного. А в отдельных случаях (~5%), когда инфекция сохраняется длительное время и проникает вниз по дыхательным путям в легкие, РРП может прогрессировать в рак [9].

Кожные бородавки — доброкачественные новообразования кожи, которые различаются по клинической морфологии и гистологической картине в зависимости от типов ВПЧ, которыми они индуцированы. К кожным бородавкам относятся: обыкновенные (вульгарные) бородавки (*verruca vulgaris*; главным образом ассоциированные с ВПЧ 2, 4, 7 и 57), глубокие подошвенные и ладонные бородавки (ВПЧ 1), плоские бородавки (*verruca planar*, ВПЧ 3, 10 и 41), промежуточные бородавки (смесь обыкновенных и плоских бородавок; ВПЧ 26, 27, 28 и 29) и кистозные или пятнистые бородавки (ВПЧ 60, 63 и 65), которые имеют сходство с плоскими [15]. Кожные бородавки доброкачественны, обычно ограничены в росте и зачастую сами спонтанно регрессируют. Однако при нарушениях в иммунной системе, у лиц с иммунодефицитами, кожные бородавки могут стать серьезной проблемой. Исследования показали, что кожные бородавки возникают у 90% реципиентов трансплантируемых органов, проживших более 5 лет после начала иммуносупрессии, при этом в большинстве случаев обнаруживается более двух различных типов ВПЧ [17]. Лечение в таких случаях осложнено отягощенным анамнезом и частыми рецидивами.

Говорить о заболеваемости и распространенности кожных бородавок затруднительно, ввиду отсутствия системы регистрации и учета данных новообразований, практически, во всем мире. По оценкам, распространенность кожных бородавок может достигать 20% от популяции, а большинство людей в течение жизни, как минимум, хотя бы один раз переносили данное заболевание [15]. В Москве в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии ДЗМ на базе Центра вирусной патологии кожи с 2014 года ведется статистический учет данных новообразований, что в дальнейшем должно способствовать усовершенствованию системы эпидемиологического надзора и возможной профилактики кожных проявлений ПВИ.

О возможной связи между злокачественными и доброкачественными новообразованиями, обусловленными ВПЧ, говорит тот факт, что наличие у мужчин в анамнезе аногенитальных бородавок повышает риск обнаружения бессимптомной папилломавирусной инфекции гениталий, обусловленной как высокоонкогенными, так и низкоонкогенными типами. Кроме того, аналогичное повышение риска может отмечаться и при наличии в анамнезе вирусных бородавок, локализующихся на пальцах рук, кистях и туловище [13].

*Вакцинация против ВПЧ.* На текущий момент во многих странах мира (в том числе, в России) доступны две ВПЧ-вакцины: двухвалентная (ВПЧ 16 и 18) и четырехвалентная (ВПЧ 6, 11, 16 и 18). Кроме того, в декабре 2014 года в США была зарегистрирована третья — девятивалентная вакцина (ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58).

Антигенной основой ВПЧ-вакцин являются полученные по рекомбинантной ДНК-технологии вирусные белки L1, одним из свойств которых является склонность к самосборке в вирусоподобные частицы (VLP). VLP не содержат в себе ДНК и, следовательно, не могут вызывать инфекционный процесс. Инъекция VLP ВПЧ вызывает сильный и продолжительный типоспецифический иммунный ответ [3].

Двухвалентная и четырехвалентная вакцины продемонстрировали высокую эффективность в отношении образований, обусловленных вакцинными типами, показав также возможность формирования перекрестного иммунитета к ряду невакцинных типов. Каждая вакцина прошла по два крупных клинических исследования 3 фазы (FUTURE I и FUTURE II — четырехвалентная, PATRICIA и CVT — двухвалентная). Все исследования имели большую выборку участников (5 000 — 18 500 вакцинированных), были слепыми, рандомизированными и контролируемые, включали девушек в возрасте 15 — 26 лет. В ходе данных исследований была показана высокая иммуногенность, безопасность и эффективность вакцин [5].

Внедрение вакцинации в НПИ позволяет получать сведения об эффективности вакцин непосредственно в полевых условиях. Первой страной, включившей ВПЧ-вакцинацию в свою НПИ, была Австралия (с 2007 года, четырехвалентная вакцина). Изначально была введена плановая иммунизация девочек 12 — 13 лет и туровая иммунизация девушек 14 — 26 лет. В дальнейшем программа иммунизации претерпела ряд изменений и на данный момент она включает: плановую вакцинацию мальчиков и девочек 12 — 13 лет (в 2014 году была проведена туровая вакцинация для мальчиков 14 — 15 лет). Опыт применения четырехвалентной ВПЧ вакцины в Австралии продемонстрировал ее эффективность в отношении дисплазий шейки матки высокой степени (снижение риска возникновения на 46%) и низкой степени (снижение риска на 34%) среди молодых женщин [6]. Помимо того, поскольку вакцина включает антигены ВПЧ 6 и 11 типов, она показывает высокую эффективность в снижении заболеваемости АБ, что особенно наглядно ввиду сравнительно более короткого инкубационного периода АБ по сравнению со злокачественными проявлениями ПВИ. В течение 5 лет в Австралии произошло значительное снижение заболеваемости АБ: среди девушек до 21 года — на 92,6%, 21 — 30 лет — на 72,6%; среди гетеросексуальных мужчин до 21 года — на 81,8%, 21 — 30 лет — на 51,1% [2].

Таким образом, вакцинация от ВПЧ демонстрирует высокую эффективность и безопасность и на пути борьбы со злокачественными и рядом доброкачественных ВПЧ-ассоциированных заболеваний должна получить максимально широкое распространение среди подлежащих вакцинации групп.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2015.
2. Ali H., Donovan B., Wand H. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ*. 2013, 346: F2942.
3. Arbyn M., Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *J. Clin. Virol.* 2007, 38 (3): 189-197.
4. Arima Y., Winer R.L., Feng Q.A. et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J. Infect. Dis.* 2010, 202: 1181-1184.

5. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013, 31 (6): G1-G31.
6. Crowe E., Pandeya N., Brotherton J.M. et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case–control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014, 348: g1458.
7. de Villiers E.M., Fauquet C., Bernard H.U. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004, 324: 17-27.
8. de Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2009, 124: 1626-1636.
9. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012, 30 (5): F55-70.
10. Fehrman F., Laimins L.A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003, 22: 5201–5207.
11. Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012, 30 (5): F12–F23.
12. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med. Microbiol. Immunol.* 2004, 193: 35-44.
13. Hernandez B.Y., Shvetsov Y.B., Goodman M.T. et al. Genital and extra-genital warts increase the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men. *Sex. Transm. Infect.* 2011, 87: 391-395.
14. International Human Papillomavirus Reference Center. Available at: [www.http://hpvcenter.se](http://hpvcenter.se).
15. Jablonska S., Majewski S., Obalek S. et al. Cutaneous warts. *Clin. Dermatol.* 1997, 15 (3): 309-319.
16. Lacey C.J., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006, 24 (3): S3/S35-S3/41.
17. Leigh I.M., Buchanan J.A., Harwood C.A. et al. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *J. Acq. Immune Def. Syndr.* 1999, 21 (1): S49-S57.
18. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int. J. Cancer*. 2011, 128 (4): 927-935.
19. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 518-527.
20. Ndiaye C., Mena M., Alemany L. et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014, 15 (12): 1319-1331.
21. Oriel J.D. Natural history of genital warts. *Br. J. Vener. Dis.* 1971, 47: 1-13.
22. Patel H., Wagner M., Singhal P. et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect. Dis.* 2013, 13: 39.
23. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine*. 2013, 31 (7): H46-H58.
24. Schiffman M. H., Bauer H. M., Hoover R. N. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Nat. Cancer Institute.* 1993, 85 (12): 958-964.
25. World cancer report 2014 (ed. Bernard W. et al.), 2014.
26. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*. 2009, 384 (2): 260-265.
27. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2002, 2: 342-350.
28. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology*. 2009, 392: 1-10.

*Поступила 10.08.15*

Контактная информация: Лопухов Платон Дмитриевич,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, р.т. (499)248-18-33

© П.Ю.ПОПОВА, Н.И.МИКШИС, 2016

*П.Ю.Попова, Н.И.Микшис*

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЖИВЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ СИБИРЕЯЗВЕННЫХ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ УСЛОВНО ПАТОГЕННЫХ И НЕПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ**

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Живые генно-инженерные сибиреязвенные вакцины на платформе авирулентных и пробиотических микроорганизмов являются безопасной и адекватной альтернативой препаратам на основе аттенуированных штаммов *Bacillus anthracis*. Мукозальная аппликация приводит к непосредственному контакту вакцинных препаратов со слизистыми оболочками в тех органах и тканях макроорганизма, которые в первую очередь подвергаются воздействию патогена, приводя к развитию местного и системного иммунного ответа. Живые рекомбинантные сибиреязвенные вакцины могут применяться как самостоятельно, так и в схеме прайм-бустерной иммунизации. В обзоре сделан акцент на иммуногенных и протективных свойствах экспериментальных живых генно-инженерных препаратов, созданных на основе представителей родов *Salmonella*, *Lactobacillus* и аденовирусов.

Журн. микробиол., 2016, № 1, С. 79—89

Ключевые слова: сибиреязвенные вакцины, иммунизация, мукозальный иммунитет, сальмонеллы, лактобациллы, аденовирусы

*P.Yu.Popova, N.I.Mikshis*

## **PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT OF LIVE RECOMBINANT ANTHRAX VACCINES BASED ON OPPORTUNISTIC AND APATHOGENIC MICROORGANISMS**

Russian Research Institute for Plague Control «Microbe», Saratov, Russia

Live genetic engineering anthrax vaccines on the platform of avirulent and probiotic microorganisms are a safe and adequate alternative to preparations based on attenuated *Bacillus anthracis* strains. Mucosal application results in a direct contact of the vaccine preparations with mucous membranes in those organs and tissues of the macro-organisms, that are exposed to the pathogen in the first place, resulting in a development of local and systemic immune response. Live recombinant anthrax vaccines could be used both separately as well as in a prime-boost immunization scheme. The review focuses on immunogenic and protective properties of experimental live genetic engineering preparations, created based on members of geni of *Salmonella*, *Lactobacillus* and adenoviruses.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 1, P. 79—89

Key words: anthrax vaccines, immunization, mucosal immunity, Salmonella, Lactobacillus, adenoviruses

Острое особо опасное инфекционное заболевание — сибирская язва является угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию населения, что обусловлено комплексом факторов. Среди них важную роль играют наличие множества стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов, способность возбудителя к образованию чрезвычайно устойчивых спор, высокая летальность при аэрозольном заражении.

Центральная роль в патогенезе сибиреязвенной инфекции отведена бинарному экзотоксину. Экзотоксин состоит из трех белков, детерминанты синтеза которых расположены на плазмиде рХО1. Протективный антиген (ПА), неток-