**Лекция 13. Онкогенные вирусы человека: механизмы онкогенного действия и типы возникающих опухолей.**

В настоящее время доказано, что от 15 до 20% новообразований человека имеют вирусное происхождение. По заключению экспертов Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР) прямым канцерогенным действием на человека обладают следующие вирусы:вирусы гепатита В и С, вызывающие рак печени (Hepatitis B virus – HBV и Hepatitis C virus – HCV); определенные типы папилломавирусов человека, являющиеся этиологическим агентом рака шейки матки, некоторых опухолей ано-генитальной области и других локализаций (Human papillomavirus, HPV) (16, 18, а также менее распространенные типы 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66 ); вирус Эпштейна-Барр, принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований (Epstein-Barr virus, EBV); герпесвирус человека 8-го типа , играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастлемана и некоторых других патологических состояний (Human herpesvirus type 8, HHV-8); вирус Т-клеточного лейкоза человека, являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, перHIVной выпотной лимфомы (Primary Effusion Lymphoma, PEL), а также тропического спастического парапареза (TSP) и ряда других неонкологических заболеваний (Human T-cell leukemia virus, HTLV-1); вирус иммунодефицита человека, не обладающий трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака (Human immunodeficiency virus, HIV).

**Вирусы гепатита В и С (HBV, HCV)**

В настоящее время существует глобальная эпидемия HBV: на планете инфицировано этим вирусом более 350 млн. человек. Каждый год от инфекции HВV умирает 2 млн. человек, из них более 300 тыс. от рака печени. Вирусом гепатита С в мире инфицировано более 170 млн. человек, и их число ежегодно увеличивается на 3–4 млн. По данным экспертов, вирус гепатита С ежегодно становится причиной смерти 250–350 тыс. человек от цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Из общего числа случаев рака печени (гепатокарцином) более половины связано с инфицированием HBV, четверть – с инфицированием HCV и 22% случаев – с другими причинами.

Инфицированность населения HBV колеблется от низкой, не превышающей 2% в США и странах Западной Европы, до высокой в странах Африки и Юго-Восточной Азии, приближающейся к 10%. Россия по уровню инфицированности населения HBV занимает промежуточное положение. В окружающих Россию странах (Средняя Азия, Закавказье, Молдавия) инфицированность населения по данным ВОЗ достигает 8%.

Пути заражения HBV: перинатальный, парентеральный (главным образом с кровью или другими биологическим жидкостями больного человека, попадающими непосредственно в кровь инфицируемого, особенно при употреблении инъекционных наркотиков) и половым. Заразиться можно в местах, где собираются лица, употребляющие инъекционные наркотики, в салонах пирсинга и татуажа, парикмахерских (маникюр, педикюр – при совместном пользовании общими бритвами и маникюрными принадлежностями). Половой контакт с партнером носителем инфекции в 30% случаев заканчивается инфицированием партнера. Велика вероятность заразиться вирусом, если человек имеет много половых партнеров. У инфицированной HBV матери может родиться инфицированный ребенок. Заражение происходит при родах или нарушении целостности плаценты в ходе беременности. Вирус гепатита B обнаруживается в слюне, слезах, моче и кале инфицированных лиц. Риск заражения, хотя и незначительный, существует при попадании их на поврежденную кожу и слизистые оболочки другого человека. С пищей, при разговоре, т.е. контактно-бытовым путем гепатит В не передается.

Пути заражения HCV: в основном такие же как при HBV. Половой путь передачи гепатита С мало актуален (не более 3-5%), однако значение его возрастает при наличии большого количества партнеров, случайных связей. От инфицированной матери плоду вирус гепатита С передается редко, не более, чем в 5% случаев и только в процессе родов при прохождении родовых путей. Не отмечена передача вируса с молоком матери и контактно-бытовым путем.

В настоящее время во многих странах мира, включая Россию, введена обязательная вакцинация против HBV среди новорожденных, детей раннего возраста, подростков и лиц из групп риска. С целью профилактики распространения HBV и рака печени проводится тестирование всех беременных и доноров крови на поверхностный антиген вируса (HbsAg) и антитела к нему (HBs).

**Вирусы папилломы человека (HPV)**

Вирусы папилломы человека (HPV) принадлежат к семейству паповавирусов (Papovaviridae), группе Papillomavirus и являются эпителиотропными вирусоми, которые поражают клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые половых органов, ротовой полости).

В настоящее время известно более 100 типов HPV, но лишь немногие из них связывают с различными злокачественными новообразованиями. К группе высокого онкогенного риска относят наиболее распространенные в Европе и в России 16-й и 18-й типы вируса (HPV 16 и HPV 18), а также менее распространенные 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы, ответственные, соответственно, за возникновение 65–75% и 18–20% случаев рака шейки матки (РШМ). Эти типы вируса также ответственны за возникновение опухолей аногенитальной области и ряда опухолей головы и шеи. К HPV низкого онкогенного риска относятся 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и др. типы, которые вызывают доброкачественные образования типа папиллом, остроконечных кондилом и др.

Пути заражения. Передача инфекции осуществляется половым путем, возможны перинатальный и оральный пути заражения. Большинство лиц обоего пола инфицируется вирусом в первые годы половой жизни. В последние 20–30 лет уровень инфицированности существенно возрос. У 90% женщин HPV инфекция протекает без явных клинических проявлений и вирус исчезает самостоятельно через год после инфицирования под влиянием иммунной системы организма. В трети случаев вирусную ДНК можно выявить более чем через год и в 10% – более чем через два года. На продолжительность инфекцирования влияют возраст, тип HPV (вирусы высокого риска персистируют дольше) и нарушение функций иммунной системы. Инфекция вирусом очень распространена среди здоровых женщин. К 50-летнему возрасту ею переболевает 8 женщин из 10. Отдаленным последствием заражения папилломавирусом высокого онкогенного риска может стать РШМ, который развивается через 10–20 лет после инфицирования (примерно у 3–5% инфицированных женщин.

Факторами риска для развития рака шейки матки служат раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, сопутствующие урогенитальные инфекции (например, хламидийная или герпетическая), продолжительность персистирования вируса, снижение клеточного иммунитета, гормональные воздействия (аборт, беременность, прием гормональных контрацептивов и др.), курение, неправильное питание (дефицит фолиевой кислоты), а также индивидуальные генетические особенности.

Профилактика. После того, как была окончательно доказана роль вирусной инфекции в развитии РШМ, были разработаны несколько вариантов вакцин. В России зарегистрирована пока только вакцина «Gardasil». В результате ее широкого применения в США и странах Евросоюза, выяснилось, что эффективность ее спорна, т.к. появились данные, что она увеличивает риск развития предраковых изменений и заболевания РШМ, а также ряд побочных осложнений, в некоторых случаях довольно тяжелых.

**Герпесвирус Эпштейна–Барр (EBV)**

EBV выделен в 1964 г. из культуры лимфоцитов ребенка, больного лимфомой Беркитта (ЛБ) и относится к подсемейству гамма-герпесвирусов, роду В-лимфотропных вирусов (лимфокриптовирусов). В настоящее время известен широкий спектр патологических состояний, представленный опухолями лимфоидного и эпителиального происхождения, в возникновении которых EBV принимает непосредственное участие. Кроме ЛБ, следует назвать такие вызываемые вирусом доброкачественные и злокачественные новообразования, как инфекционный мононуклеоз, волосатоклеточная лейкоплакия полости рта, рак носоглотки, определенные варианты лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, возникающие на фоне иммунодефицита организма различного происхождения. EBV является этиологическим фактором и для различных типов раков, мезенхимальных опухолей, а также опухолей Т- и NK-клеточного происхождения. Опухоли, ассоциированные с EBV составляет приблизительно 1% всех опухолей человека.

Распространенность EBV. Вирус убиквитарен, им инфицировано практически всё население планеты. В развивающихся странах почти у каждого ребенка к пятилетнему возрасту выявляются антитела к этому вирусу. В развитых странах инфицированность несколько меньше: в США антитела выявляются у 50% выпускников средних школ, к сорока годам антитела к этому вирусу появляются у 90% населения. 15–25% взрослых являются выделителями вируса. Первичное инфицирование EBV обычно происходит в раннем детстве и протекает, как правило, бессимптомно. При более позднем контакте с вирусом (в старшемдетском и юношеском возрасте) примерно в 30–50% случаев возникает классический инфекционный мононуклеоз и некоторые другие гемофагоцитарные синдромы. После первичного инфицирования человек пожизненно становится носителем вируса, который локализуется в В-лимфоцитах периферической крови и в эпителиальных клетках ротоглотки.

Пути заражения. Основной путь передачи вируса - воздушно-капельный, но наиболее часто передача вируса происходит при непосредственных контактах слизистой рта (поцелуях). Заражение возможно и через содержащие вирус пищевые продукты, а также бытовым путём через руки и предметы обихода, при переливании крови и других парентеральных вмешательствах. Зафиксирован также половой путь передачи.

Ко-факторы. Поскольку у большинства лиц, инфицированных EBV, какой-либо патологии не возникает, то для ее появления, включая злокачественные новообразования, очевидно, необходимо воздействие на организм дополнительных факторов. Среди известных следует назвать паразитарные инфекции типа малярии; массивную инфекцию EBV в раннем детском возрасте; ослабление иммунной системы; хроническое недоедание, а также использование в пищу продуктов, обладающих коканцерогенным действием; влияние любых факторов, вызывающих хромосомную транслокацию (ЛБ), которая приводит к ненормально высокой экспрессии клеточного онкогена с-myc. Таким образом, можно сделать вывод, что инфицирование EBV является важным, но недостаточным условием для возникновения ассоциированных с ним неоплазий, чтобы возникла опухоль, необходимо действие дополнительных факторов.

Профилактика. Несмотря на широкое распространение EBV на земном шаре необходимость вакцинации среди определенных групп населения существует, а именно: а) для профилактики инфекционного мононуклеоза у молодых людей (студенты, солдаты) в западно-европейских странах и США; б) для профилактики рака носоглотки (РНГ) в регионах, эндемичных по РНГ; в) для профилактики лимфом у лиц с иммунодефицитом, в частности у инфицированных HIV, больных СПИД`ом, после трансплантации органов и т.д. В настоящее время на базе вируса осповакцины создана экспериментальная коктейль-вакцина, экспрессирующая и литические, и латентные белки EBV, которая в опытах на животных показала высокую эффективность.

**Герпесвирус саркомы Капоши (KSHV/HHV-8)**

Открытый в 1994 г. герпесвирус саркомы Капоши относится к подсемейству гамма-герпесвирусов, роду радиновирусов. В семействе герпесвирусов он обозначен под номером 8 (HHV-8). В настоящее время считается доказанной его этиологическая роль в возникновении довольно редко встречающихся заболеваний, а именно саркомы Капоши (СК), выпотной В-клеточной лимфомы полостей тела (PEL) и болезни Кастлемана.

Распространенность HHV-8. Инфицированность населения HHV-8 в различных географических регионах существенно отличается и варьирует от долей процента в США и большинстве стран Западной Европы до 8–10% в странах Средиземноморья (Греция, Италия). Самый высокий процент серопозитивных лиц обнаружен в странах Восточной, Центральной и Западной Африки – странах, эндемичных для СК, где уровень инфицированности населения этим вирусом достигал 50–70%. В России уровень инфицированности HHV-8 среди доноров крови находится в пределах 4%.

Пути заражения. Основной путь передачи HHV-8 – половой, но также со слюной (при поцелуе), и с кровью (редко).

Болезни, ассоциированные с HHV-8:

– Саркома Капоши (СК) – многофокусный неопластический процесс, возникший из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом кожи;

– Первичная выпотная лимфома или лимфома полостей тела (PEL) — возникает чаще у больных СПИДом. Характеризуется наличием в серозных полостях тела опухолевых масс, состоящих из В-клеток, инфицированных чаще двумя герпесвирусами человека (HHV-8 и EBV), реже — только HHV-8.

– Мультицентрическая болезнь Кастлемана (MCD) — представляет собой доброкачественную лимфопролиферацию с выраженной васкуляризацией лимфоидной ткани.Примерно в 50% случаев болезнь ассоциирована с HHV-8.

Факторами риска для развития СК и PEL являются: инфекция HIV, нитриты в препаратах для ингаляции, иммунодепрессанты любого происхождения, пищевые нитрозамины. Развитию болезней способствуют ослабленный иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию, ослабленный локальный иммунный ответ на внедрение вируса.

Профилактика. Учитывая половой путь передачи вируса основной профилактической мерой является практика безопасного секса, лечение хронического уропростатита у больных СК с наличием HHV-8 в эякуляте и/или секрете предстательной железы, применение противовирусных препаратов в группах риска (больные, нуждающиеся в трансплантации органов и HIV инфицированные).

Профилактическая анти-вирусная (противоопухолевая) вакцина не создана, над ее изготовлением ведется работа.

**Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1)**

Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1) – это онкогенный ретровирус, являющийся этиологическим фактором Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATL), протекающей чрезвычайно агрессивно со средней продолжительностью жизни около 6 месяцев, и нейро-дегенеративного заболевания под названием HTLV-1-ассоциированная миелопатия или тропического спастического парапареза (TSP). В регионах с высокой инфицированностью HTLV-1 диагностируются также ассоциированные с вирусом увеиты, артриты, базедова болезнь, инсулинзависимый диабет, синдром Цезаря и др.

Распространенность. Спорадические случаи HTLV-1 инфекции встречаются во многих странах мира, включая Россию. Эндемичными же для этой инфекции являются некоторые регионы Японии, Южной Америки, Африки и часть стран Карибского бассейна.

Пути заражения. Существуют 3 основных пути передачи инфекции от инфицированных лиц: а) с молоком матери; б) при половом контакте главным образом через сперму; и в) с переливаемой кровью при гемотрансфузиях.

Ко-факторы. У большинства лиц, инфицированных HTLV-1, какой-либо патологии не возникает. После заражения вирусом ATL регистрируют не более чем у 1–5% вирусоносителей даже в эндемических для этого заболевания регионах и после длительного латентного периода, длящегося порой десятилетиями. Факторами, способствующими развитию ATL, являются паразитарные инфекции типа эписторхоза, использование иммунодепрессантов любого происхождения, HIV инфекция и др.

К группе риска относят лиц, имевших половой контакт с больными ATL или лицами из регионов с высоким уровнем инфицированности населения HTLV-1.

Профилактика. Для профилактики инфекции рекомендованы: отмена кормления грудным молоком младенцев инфицированными матерями; предохраняемый секс и контроль на присутствие HTLV-1 донорской крови не только в регионах с высоким уровнем распространения HTLV-1 среди населения, но и в других, т.к. переливание инфицированной вирусом крови, может способствовать его распространению и появлению заболеваний, связанных с HTLV-1 там, где они сейчас отсутствуют.

**Вирус иммунодефицита человека, HIV (HIV)**

Этот вирус был открыт в 1983 г. и его ассоциация с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) доказана в 1984 г. Он относится к семейству ретровирусов типа С (РНК-содержащих вирусов, обладающих обратной транскриптазой), подсемейству лентивирусов. Как уже упоминалось ранее, HIV не обладает трансформирующим геном (онкогеном). Инфицированные им клетки (главным образом СD4+ Т-клетки и макрофаги) не подвергаются усиленной пролиферации, а разрушаются, вызывая у инфицированного лица нарастающую степень иммунодефицита, и создавая тем самым условия, необходимые для возникновения опухоли. Доказано, что у больных СПИД`ом примерно 50% новообразований ассоциировано с EBV или HHV-8. Чаще всего у таких больных диагностируют саркому Капоши либо одну из разновидностей не-Ходжкинских лимфом. Характеристика этих новообразований, механизмы канцерогенеза, а также методы профилактики и лечения даны в предыдущих разделах, их можно найти также в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях.