

Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки.

Оптимизация лечебной тактики

О.А. Катханова, профессор, доктор медицинских наук,
кафедра кожных и венерических болезней Кубанского государственного
медицинского университета

Вирус папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимают особое место среди сексуально-трансмиссивных заболеваний. Высокая сексуальная активность, частая смена половых партнеров, нерациональная контрацепция, с одной стороны, низкая санитарная грамотность, несформированность внутренних критериев поведения, изменение моральных норм в обществе – с другой, ведут к перестройке сексуального поведения, представляющей ключевой фактор распространения вируса папилломы человека [11]. Использование современных алгоритмов диагностики к настоящему времени позволило идентифицировать более 100 серотипов ВПЧ (подробно описано 70), отличающихся эпидемиологической значимостью и воспроизводимой клинической картиной. На основе изучения онкогенного потенциала различных типов ВПЧ в клетках интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака были сформированы группы низкого, среднего и высокого риска опухолевой трансформации.

Канцерогенез представляет собой сложный, многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушению регуляции размножения, миграции клеток, понижению чувствительности к сигналам, подавляющим их развитие, ослаблению индукции в них апоптоза, блокированию дифференцировки [6]. В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс как в идентификации генов, нарушение функции которых ведет к развитию новообразований, так и в выяснении роли белковых продуктов таких генов в клеточной физиологии. Рак шейки матки (РШМ) является уникальной моделью ассоциированного с вирусной инфекцией канцерогенеза. Уникальность ее определяется постоянным присутствием в опухолевых клетках экзогенной генетической информации, обладающей трансформирующим потенциалом, наличием экспериментального подтверждения роли трансформирующих вирусных генов в индукции измененного фенотипа и накоплением эпидемиологических данных, подтверждающих связь между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала [1]. Решающее значение для развития неопластического процесса имеет персистенция чужеродной генетической информации [2]. При этом вирусная ДНК способна находиться в эписомальной и интегрированной формах [8]. Длительный латентный период инфекции, развитие рака лишь у некоторого числа инфицированных ПВИ дают основание полагать, что помимо персистенции генома ВПЧ необходимым условием является нарушение структуры и функции клеточных генов [7]. В качестве иницирующего фактора выступают мутации в различных участках гена E1, который в нормальных условиях отвечает за эписомальный статус ДНК ВПЧ. В результате повреждения E1 происходит интеграция генома ВПЧ в хромосомы клетки-хозяина. Процесс встраивания вирусной ДНК, по мнению ряда авторов [10], представляет собой активационный механизм прогрессии неоплазии от дисплазии тяжелой степени к раку. Поскольку E1-E2 регулируют и контролируют вирусную транскрипцию, то их разрушение заканчивается неконтролируемой экспрессией генов E6-E7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации [9]. Онкогенные свойства продуктов E6-E7 обусловлены их способностью образовывать комплексы с негативными регуляторами клеточного роста – белками p53 (для E6) и pRb (для E7). При изменении нормальных функций p53 клетка, которая должна была погибнуть, начинает бесконтрольно делиться, и таким образом возникает опухоль. Необходимо отметить, что в зависимости от активности вируса блокада проти-

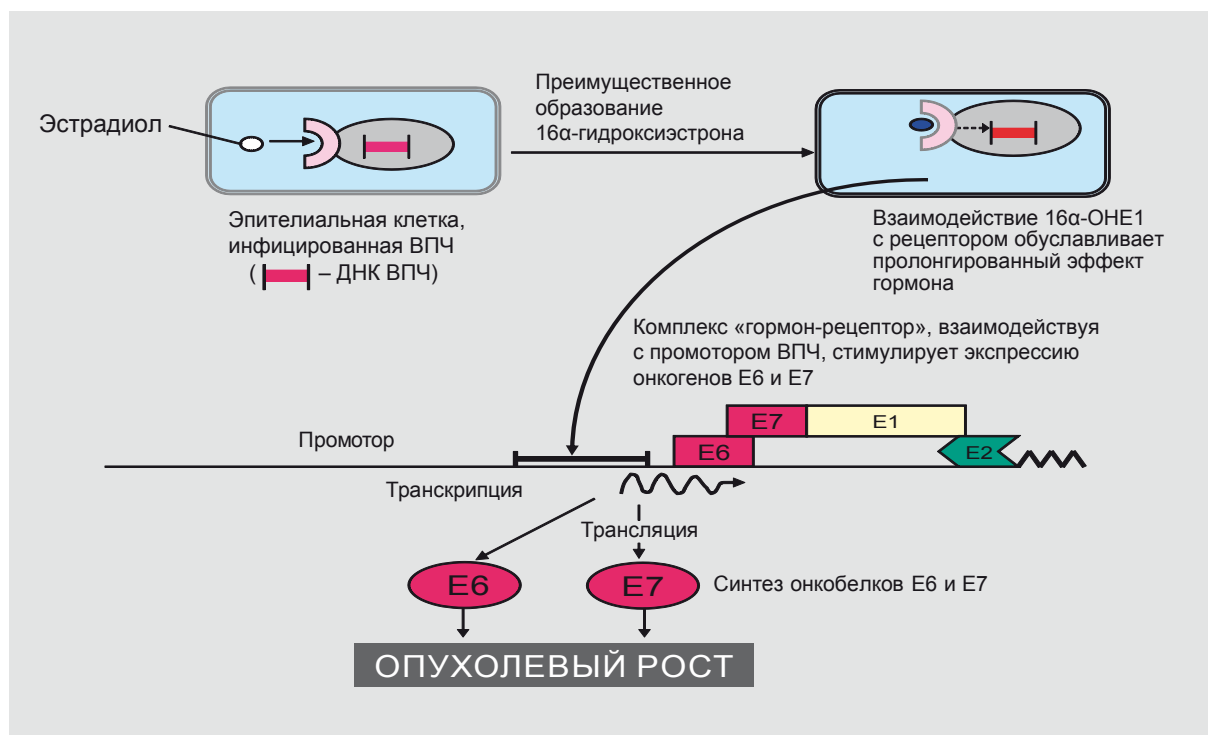
воопухолевых свойств этих белков происходит с разной силой: у вирусов с высоким потенциалом развития опухолей комплексы «E6-p53» и «E7-pRb» более стабильны, а инфицированные клетки необратимо становятся раковыми.

Биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, но тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения. У тех пациентов, которые инфицированы наиболее агрессивными вариантами ВПЧ, а также имеют генетические, гормональные (схема 1), иммунные и другие кофакторы, ПВИ будет развиваться до предраковых состояний и может прогрессировать в рак. Эта унифицированная модель папилломавирусной инфекции поддерживается многими исследователями [3-5], но, несмотря на это, клиническая практика еще не получила достаточно эффективных средств терапии.

Вопрос об алгоритме ведения пациентов с заболеваниями, обусловленными ВПЧ, остается дискуссионным. Часть авторов придерживаются выжидательной тактики с регулярным контролем, другие используют местное лечение (деструктивные методы), системную иммунокорректирующую терапию. Однако частота рецидивов остается высокой, а клиническая эффективность – незначительной. В связи с этим разработка новых препаратов является весьма актуальной задачей. К таким, принципиально новым средствам для лечения папилломавирусной инфекции относится препарат Индинол® – индол-3-карбинол, который блокирует синтез онкобелка E7, препятствует конверсии эстрадиола в 16α-гидроксиэстрон и вызывает избирательный апоптоз вирус-инфицированных клеток.

Схема 1.

Роль эстрогенов в канцерогенезе эпителиальных клеток шейки матки, инфицированных ВПЧ



Целью работы явилось изучение характера фоновых и предраковых процессов у женщин, инфицированных ВПЧ, и эффективности комплексного лечения с включением препарата Индинол®.

Было проведено клиничко-лабораторное обследование 4940 женщин в возрасте от 14 до 68 лет на наличие вируса папилломы человека, которые обратились в соответствующие лечебно-диагностические учреждения г. Краснодара. Папилломавирусная ин-

фекция диагностирована у 1057 женщин, что составило 21,4% от всех обратившихся. Пациентки с положительными результатами ВПЧ-тестирования были разделены на три группы:

Первую группу больных составили 153 женщины (14,5%), с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции:

- а) плоские кондиломы – 79 (51,6%);
- б) остроконечные кондиломы – 62 (40,5%);
- в) гигантские кондиломы – 7 (4,6%);
- г) другие формы – 5 (3,3%).

Во вторую группу вошли 280 пациенток (26,5%) с субклиническими формами папилломавирусной инфекции – диагноз устанавливался после расширенной кольпоскопии.

В третью группу были включены 624 женщины (59%) с латентной (бессимптомной ПВИ), диагноз установлен на основании молекулярно-биологических исследований.

Таблица 1.

Возрастной состав пациенток с различными штаммами ВПЧ

Группы	Возрастные показатели, лет										Итого
	14-17	18-21	22-25	26-29	30-33	34-37	38-41	42-45	46-49	>50	
ВПЧ н. р.	40	81	90	99	8	9	7	8	7	10	359
ВПЧ в. р.	34	73	81	33	86	95	93	84	52	67	698
ВПЧ + ВПЧ	9	30	35	26	18	20	20	18	12	15	203
ВПЧ + ИППП	32	67	75	58	41	45	44	40	19	34	455
Итого	115	251	281	216	153	169	164	150	90	126	1715

Оценка исследуемого контингента в зависимости от степени онкогенности вируса и возрастных характеристик (таблица 1) показала, что максимальное число обследуемых относится к группе 22-25 лет.

Распределение штаммов низкого онкогенного риска имеет тенденцию распространяться в первых четырех группах, охватывая период 14-29 лет. Несколько иная ситуация наблюдается в отношении высокоонкогенных субтипов ВПЧ, где основной массив обследуемых смещен к более зрелому возрасту – 30-45 лет. Повышенного внимания заслуживает контингент женщин в возрастном интервале 18-25 лет, у которых одновременно выявлялись штаммы высокого и низкого онкогенного риска, с одной стороны, и комбинация папилломавирусной инфекции с урогенитальной патологией – с другой. Именно наличие вышеперечисленных ассоциаций возбудителей у этих пациенток следует рассматривать как наиболее неблагоприятный прогностический признак, с высокой долей вероятности трансформирующийся в диспластический процесс.

При анализе характера гинекологической патологии (таблица 2) обращает на себя внимание, что у женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, самыми частыми патологиями были эрозия шейки матки (38,9%), эндоцервицит (30,5%) и кольпит (26,8%). Аналогичная структура прослеживается в группе низкого онкогенного риска. На первом месте по частоте встречаемости также наблюдается эрозия шейки матки (51%), затем кольпит (33,1%) и эндоцервицит (27%). Представленные данные показывают, что существенных различий в частоте фоновых заболеваний репродуктивной системы у женщин в группах высокого и низкого онкогенного риска не выявлено. Средний показатель гинекологической патологии в группе высокоонкогенных субтипов ПВИ составил $1,43 \pm 0,27$, низкоонкогенных – $1,98 \pm 0,84$ соответственно.

Таблица 2.
Характеристика гинекологической патологии у женщин с ПВИ

№	Гинекологические заболевания	ВПЧ в. р.		ВПЧ н. р.		Итого	Контрольная группа
		абс.	%	абс.	%		
1	Вульвовагинит	185	26,5	142	39,5	327	4-8%
2	Эрозия шейки матки	272	38,9	183	51	455	7-14%
3	Кольпит	187	26,8	119	33,1	306	3-6%
4	Эндоцервицит	213	30,5	97	27	310	2-4%
5	Полип	14	2	47	13,1	61	–
6	Эндомиомиоз	91	13	28	7,8	119	1-2%
7	Лейкоплакия	43	6,1	64	17,8	107	1-2%
Всего		1005		680		1685	50

Согласно данным литературы, наиболее часто ВПЧ высокого онкогенного риска определяется при предраковых состояниях и раке шейки матки. Нас интересовал вопрос о частоте выявления онкогенных субтипов высокого и низкого риска при данной патологии. Из данных таблицы видно, что у женщин, инфицированных ВПЧ низкого онкогенного риска, чаще устанавливается диагноз цервикально-интраэпителиальной неоплазии легкой степени. Основное количество женщин с ЦИН-2 и ЦИН-3 были инфицированы ВПЧ высокого онкогенного риска.

Что касается ассоциаций вирусов папилломы человека между собой, то наиболее часто они регистрировались во второй группе.

Таблица 3.
Частота выявления предраковых заболеваний у женщин с ПВИ

Предраковые заболевания	ВПЧ в. р.		ВПЧ н. р.		ВПЧ + ВПЧ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЦИН-1	9	2,7	26	7,8	19	5,7	54	16,2
ЦИН-2	121	36,2	61	18,2	16	4,8	198	59,2
ЦИН-3	52	15,6	13	3,9	7	2,1	72	21,6
Рак шейки матки	10	–	–	–	–	–	10	3
Итого	192	57,5	100	29,9	42	12,6	334	100

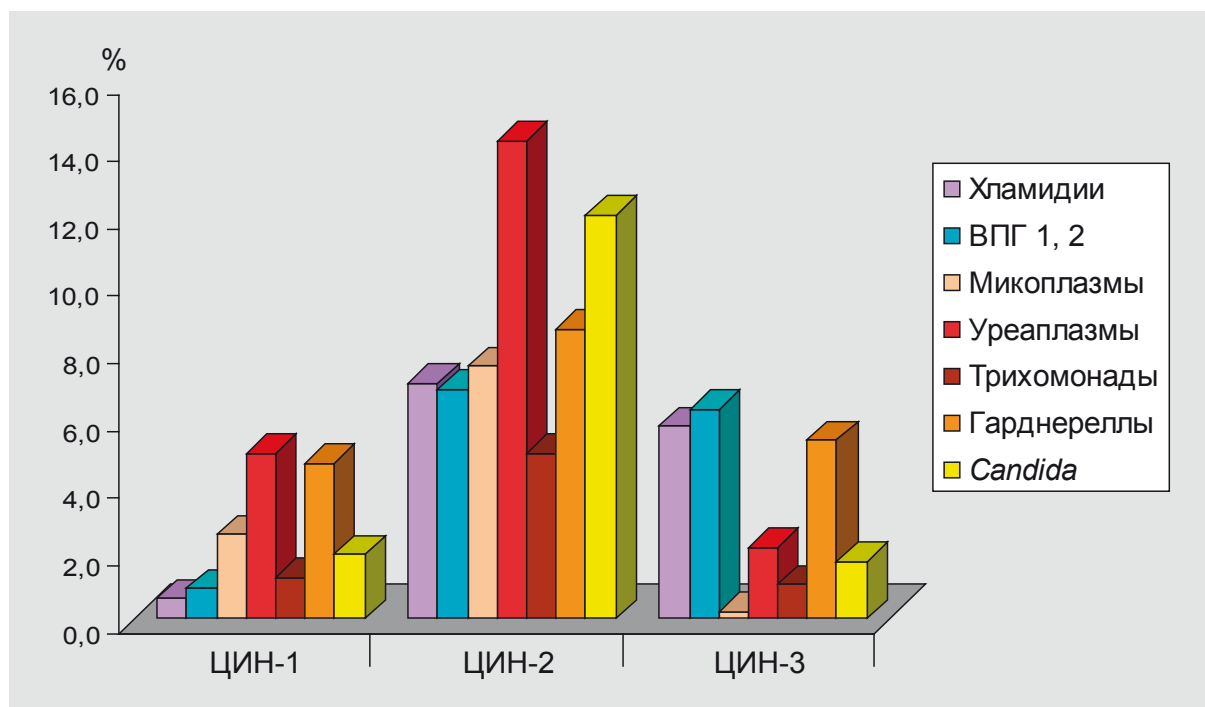
Воспалительные заболевания урогенитального тракта, вызываемые инфекционными агентами, по-видимому, являются благоприятным фоном для последующего развития диспластических процессов.

Диаграмма 1 достаточно наглядно иллюстрирует широкую «палитру» комбинаций и сочетаний инфекций, передаваемых половым путем, сопровождающих диспластический процесс на различных стадиях его развития. Ведущее место при ЦИН легкой степени занимают *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis & genitalium*. Следующий этап развития дисплазии – ЦИН-2 также характеризуется частой комбинацией с уреоплазмозом – первое место, микоплазмозом – третье, но, в отличие от предыдущей группы, здесь на второе место выходит *Candida albicans*. При более глу-

боких изменениях эпителиального пласта, соответствующих ЦИН-3, преобладающими инфекциями становятся ВПГ 1, 2, хламидии, гарднереллы. Именно этим инфекциям отводится существенная роль в канцерогенезе. Консолидация этих возбудителей с онкотропными ВПЧ усиливает риск возникновения предраковых процессов и рака шейки матки (Olaitin et al., 1997; Gonzales Sanches J.L., 1995; Koskela P., 2000; Ваганова И.Г., 2000).

Диаграмма 1.

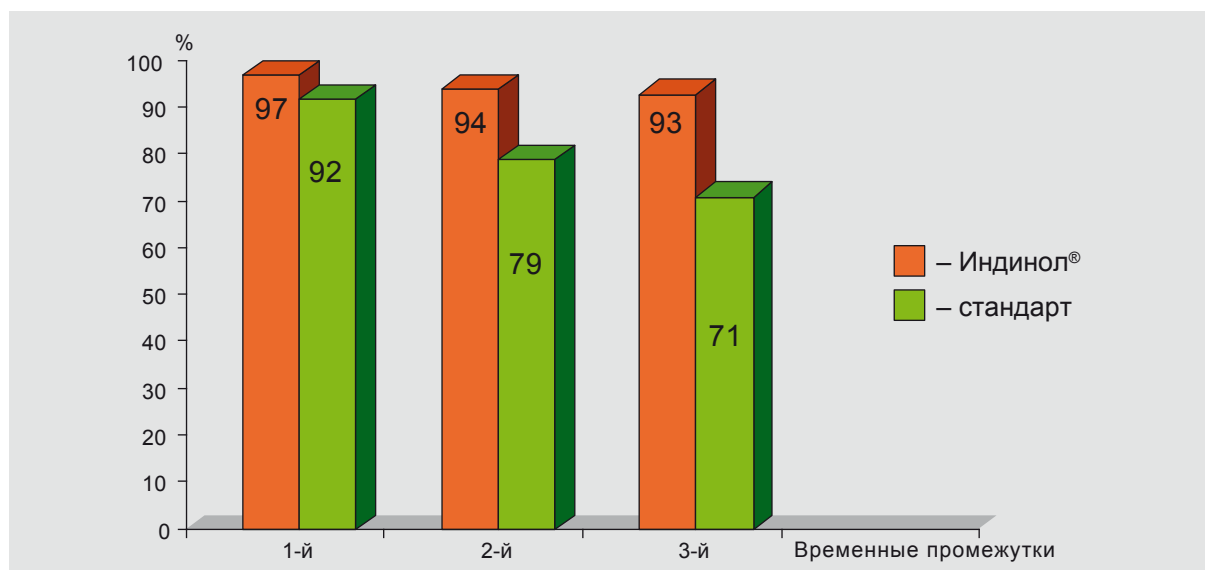
Частота выявления ИППП у больных с различными стадиями ЦИН



Выбор оптимального терапевтического комплекса сводится к назначению «строго индивидуализированных» средств общего и местного воздействия и предопределяется клиническими особенностями, характером течения патологического процесса. Нами было обследовано и отобрано для лечения препаратом Индинол® 40 пациентов с генитальной папилломавирусной инфекцией, которые составили основную группу наблюдения. Из них у 20 человек наблюдалась клиническая форма папилломавирусной инфекции в виде остроконечных кондилом, у 9 женщин плоские кондиломы и другие проявления папилломавирусной инфекции – у 11 больных. Средний возраст обследуемого контингента составил $26 \pm 0,7$ года. У 28% диагностирована сопутствующая гинекологическая патология в виде эрозии шейки матки, кольпита. Продолжительность заболевания рецидивирующими аногенитальными бородавками колебалась от 1 месяца до 4-х лет. Частота рецидивов варьировала от 4-х до 18, в среднем – 9 рецидивов в год. Схема лечения исследуемого контингента заключалась в санации сопутствующей патологии, иммунокоррекции (интерферонами и их индукторами), деструкции (физической или химической) образований и приеме индинола по 200 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. Эффективность терапии оценивалась через 1-3-6 месяцев по влиянию на динамику текущего процесса, продолжительность межрецидивного периода с применением расширенной кольпоскопии, цитологического исследования и ПЦР. Также исследовали показатели общего и местного иммунитета. На протяжении всего наблюдения побочных реакций не было зарегистрировано. Для сравнения эффективности комплексной терапии с включением Индинола®, была создана контрольная группа пациентов из 20 человек с идентичным диагнозом и клиническими данными, но в отличие от основной, она получала стандартный курс лечения.

Диаграмма 2.

Сравнительная эффективность терапии Индинолом® и стандартной схемы



При анализе данных диаграммы видно, что в первом временном промежутке (через 1 месяц) оба метода показали достаточно высокую эффективность, но спустя 2 месяца показатели контрольной группы были ниже – 79%, что нашло отражение спустя 6 месяцев. Особенно хотелось бы отметить, что на фоне лечения Индинолом® у 6 пациенток был отмечен регресс мелких кондилом, доля гинекологической патологии снизилась до 12%, процент рецидивирования снизился в 2,6-2,8 раза.

Таким образом, достоверное установление этиологической роли ассоциаций папилломавирусов в развитии генитальной неоплазии, неудачи методов локальной деструкции очагов папилломатоза, высокая частота рецидивирования диктуют необходимость использования средств патогенетической терапии, воздействующих на возбудителя и на макроорганизм, таких как индол-3-карбинол, что повысит результативность терапии и позволит снизить риск жизненно опасных последствий папилломавирусной инфекции.

Литература:

1. Аполихина И.А. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 1999 – 22 с.
2. Кисина В.И., Михалко О.Е., Мерзабекова М.А., Полищук Н.А. Роль бактерий и вирусов в патогенезе фоновых и диспластических процессов слизистой оболочки шейки матки и влагалища // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. №2. С. 40-44.
3. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. 2002. Т.3, №4. С. 229-234.
4. Максимов С.Я., Савичева А.М., Башмакова М.А. и др. Роль опухоль-ассоциированных типов папилломавирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки // Вопросы онкологии. 1999. Т.45, №6. С. 627-629.
5. Минкина Г.Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 38 с.
6. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. – М., 2004. – с. 5-9.
7. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т.3, №3. С. 145-152.
8. Zur Hauzen H. Origins of Human Cancer. – Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991. Zur Hauzen H., Devilliers E.M. Human papillomaviruses // Annu. Rev. Microbiol. 1994. Vol. 48. P. 427-447.
9. Sotlar K., Selinka H.C., Menton M. et al. Detection of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogen transcripts in dysplastic and nondysplastic cervical scrapes by nested RT-PCR // Gynecol. Oncol. 1998. Vol. 69. No. 2. P. 114-121.
10. Thomas M., Pim D., Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathog. HPV-18 E6 // Oncogene. 1999. Vol. 18. P. 690-700.
11. Tyring S.K. Human papillomaviruses infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response // J. Amer. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 18-26.