

УДК 618.146-007.17-07-091.8-036.1

© О. А. Таран, Г. В. Чайка, 2012.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

**О. А. Таран, Г. В. Чайка***Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Б. Ф. Мазорчук), Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Винница.*

### THE FEATURES OF PATHOGENESIS OF INTREPIHELIAL CERVICAL NEOPLASIA

**O. A. Taran, G. V. Chayka**

#### SUMMARY

Several different theories of pathogenesis, methods of diagnosis and techniques are in use for the surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The review included all randomized or quasi-randomized trials following a standardized methodology. Many end points were assessed which led to several findings being based on the results from all studies.

### ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ

**О. А. Таран, Г. В. Чайка**

#### РЕЗЮМЕ

Існують різні теорії патогенезу, методи діагностики та техніки хірургічного лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН). В огляд було включено всі рандомізовані або квазі-рандомізовані дослідження у відповідності зі стандартною методологією. Результати було оцінено, що призвело до висновків, які ґрунтувалися на цих дослідженнях.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, папилломавирус, цитокины.

По данным канцер-реестра Украины в 2009-2010 гг. заболеваемость раком шейки матки (РШМ) составила 20,5 (грубый показатель); 14,6 (мировой стандарт); 19,0 (украинский стандарт 2000 г.) на 100000 женского населения, показатель смертности соответственно – 9,05; 5,80 и 8,10 на 100000 женского населения [7]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируются более чем у 500000 женщин, при этом 270000 больных умирают в течение года в связи с поздней диагностикой заболевания, что является свидетельством недостаточной эффективности проводимых в этом отношении профилактических мероприятий [8, 9]. Необходимо учитывать, что в молодом возрасте имеет место более агрессивное течение данного заболевания. По данным канцер-реестра Украины за 2007 г., содержащем данные о 4901 больной, доля пациенток в возрасте до 29 лет составила 12,5% [7]. По данным отчета FIGO за 2006 г., содержащем данные о 15081 больной, этот показатель составил 3,0% [9]. Несмотря на успехи в изучении механизмов канцерогенеза и усилия по разработке методов ранней диагностики и профилактики, РШМ остается одной из важнейших проблем современной онкологии. основополагающий вклад в решение проблемы РШМ внесли труды проф. Х. Цур Хаузена и его коллег (1974, 1983, 1996), открывших вирусы папиллом человека (HPV) и доказавших,

что HPV высокого риска, в первую очередь HPV 16 и 18 типа, являются этиологическим фактором развития дисплазий (CIN I-III, cervical intraepithelial neoplasia) и рака шейки матки. Инфекция HPV достаточно широко распространена и у подавляющего большинства женщин проходит транзиторно. Однако у части инфицированных женщин возникают дисплазии шейки матки, которые чаще всего регрессируют, и лишь 1,0% легких дисплазий переходит в рак. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки приобретают генетические и эпигенетические нарушения, способствующие опухолевой прогрессии. Эти нарушения затрагивают гены, контролирующие иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла, апоптоз. В связи с этим, особое значение приобретает изучение ранних генетических изменений с целью выявления маркеров, позволяющих прогнозировать развитие дисплазий. За последние десятилетия имеются существенные достижения в проблеме изучения патогенеза, клиники и лечения заболеваний шейки матки. Окончательно установлена роль вируса папилломы человека в генезе рака шейки матки; начата вакцинация девушек вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ). Вместе с тем, остается дискуссионным вопрос о тактике

ведения больных с выявленным носительством ПВЧ, но без структурных изменений ткани: от пассивного наблюдения до агрессивного деструктивного лечения [1, 5, 12].

Длительность стадии предрака в виде интраэпителиальных неоплазий и преинвазивной карциномы в среднем занимает 10-15 лет [2]. Это позволяет считать рак шейки матки заболеванием, возникновение которого можно предупредить путем своевременного выявления и лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Таким образом, высокая распространенность ВПЧ среди населения, при отсутствии в Украине организованной системы скрининга на наличие ВПЧ, обуславливает актуальность мероприятий, направленных на своевременную диагностику и лечение данных заболеваний [7].

Результаты ряда исследований дают основание считать, что заболевания шейки матки сопровождаются выраженными изменениями в иммунной системе. Выявлена тесная взаимосвязь между состоянием местного и системного иммунитета и степенью морфологических изменений и особенностями течения заболевания [3]. ВПЧ оказывает выраженное иммуносупрессивное действие, вызывая или усугубляя уже имеющиеся нарушения в иммунной системе, однако единое мнение о целесообразности иммунокоррекции при вирусной инфекции, базирующееся на данных комплексного изучения иммунной системы, отсутствует [5]. При этом остается открытым вопрос, является ли иммунологическая реакция организма генетически детерминированной или это ответная реакция на воздействия факторов окружающей среды. До настоящего времени остается недостаточно изученной роль генетических детерминант в возникновении заболеваний шейки матки. Огромный потенциал, заложенный в изучении роли генетических факторов в развитии заболеваний шейки матки, открывает большие возможности в их прогнозировании и доклинической диагностике.

Наличие генетических факторов, влияющих на ВПЧ-инфекцию, описано для фокальной гиперплазии эпителия (болезнь Хека) и бородавчатой эпидермодисплазии. Фокальная гиперплазия эпителия, связанная с ВПЧ 13 и 32 типов, и бородавчатая эпидермодисплазия, связанная с ВПЧ 5 типа, являются широко распространенными заболеваниями среди американских индейцев и эскимосов, но практически не встречается среди людей европеоидной расы. ВПЧ 5 типа наиболее распространен среди людей, страдающих псориазом [5]. К.М. Мусаева (2009) определила, что у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки в 89,4% выявляются аномалии иммунореактивности, определяемые по содержанию эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови (Эли-П-Тест): 62,6% – аномально низкое содержание аутоантител, 28,5% – повышенное содержание эмбриотропных аутоантител. У пациенток

с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) нарушения иммунореактивности выявляются в 100,0% случаев: у 89,7% из них – аномально низкая продукция эмбриотропных аутоантител; присутствие аллеля PL-AI гена GP1a в генотипе женщин в 2,6 раза повышает риск развития доброкачественных заболеваний шейки матки, кроме пациенток с ЦИН, которые в 100,0% являются гомозиготами по аллелю PL-AI [4]. В.И. Киселев (2003) приходит к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения [6]. Для возникновения необратимой интраэпителиальной неоплазии необходимы: высокая экспрессия вирусных генов E-6 и E-7; запуск метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16,2-гидроксистерон (16,2-ОН); индукция множественных повреждений ДНК хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения [2].

В работе Б.А. Биджиевой показано, что функциональный полиморфизм в промоторах генов TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-6 может быть ассоциирован с развитием дисплазий и РШМ, поскольку при сравнении с контрольной группой: у больных ЦИН повышена частота высоко секреторного аллеля (-308A) и снижена частота низко секреторного генотипа (-308GG) провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ ; у больных РШМ снижена частота низко секреторного генотипа (-174GC) провоспалительного цитокина IL-6; у больных РШМ повышена частота низкосекреторного аллеля (-1082A) противовоспалительного цитокина IL-10 [10].

По данным литературы, при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки местные нарушения антигенпрезентирующей способности эпителия цервикального канала сопровождаются изменениями активности клеточного звена иммунной системы. Характерна активация Т-лимфоцитов. Установлено, что цитотоксическое действие Т-лимфоцитов направлено на разрушение клеток ЦИН III, презентующих белки E6 и E7 папилломавируса 16 типа [11]. Активация клеточного звена иммунной системы при папилломавирусной инфекции, по мнению некоторых исследователей, может выражаться как в активации лимфопрлиферативного звена мононуклеарных клеток периферической крови, так и в привлечении в очаг инфекции клеток воспалительного инфильтрата [14]. В настоящее время активно изучается механизм миграции в очаг ВПЧ инфекции макрофагов и других эффекторных клеток. Имеются противоречивые данные о том, какую роль в защите организма от ВПЧ-инфекции и развитии неопластических процессов играют гуморальные факторы, к числу которых относятся иммуноглобулины (Ig) [5]. В клинической практике наиболее часто используется оценка количества общих иммуноглобулинов, однако наиболее показательным представляется определение

антител, специфичных по отношению к ВПЧ, так как имеются данные о значимом повышении содержания IgA и IgG к белкам ВПЧ типа 16 у пациенток с ЦИН по сравнению с нормой [13, 14]. Таким образом, ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровнях. При этом может наблюдаться пролиферация, хемотаксис, активация и изменение соотношения иммунокомпетентных клеток различных популяций, а также перестройка интенсивности продукции специфических иммуноглобулинов [5]. Основную роль в регуляции иммунного ответа играют цитокины, представляющие собой большую группу факторов межмолекулярного взаимодействия. В группу входят интерфероны, интерлейкины (ИЛ), ростовые факторы. Наиболее существенную роль в противовирусной защите играют клетки, которые находятся в прямом контакте с вирусом [15]. В настоящее время система цитокинов представляется как сложная, взаиморегулируемая сеть, каждый компонент которой может дублировать, дополнять, усиливать или подавлять действие других цитокинов. Цитокины делятся на группы в соответствии с названием клеток – их основных продуцентов (лимфокины, монокины, цитокины типа Th1 и Th2), а также – в соответствии с главными принципами или объектами их действия (хемотаксис, про- и противовоспалительные цитокины).

A. Hildesheim установлено, что соотношение уровней выработки ИЛ-12/ИЛ-10 клетками крови пациенток с ЦИН было снижено. Это свидетельствует об угнетении Th1-звена цитокинов. При этом не было выявлено изменений в секреции интерферона (ИФН) и ИЛ-4 [12]. В то же время, другие авторы наблюдали снижение продукции ИЛ-2 и рост продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с ЦИН. По мере прогрессирования ЦИН и развития рака отмечено снижение уровня локальной секреции ИЛ-2, достигавшей высоких значений в 35,0% образцов нормальной эпителии и только в 7,0% образцов рака [15].

P. Lenner, и J. Bornstein отмечают изменения уровня локальной продукции цитокинов противовоспалительного (ИЛ-10) и провоспалительного (ФНО) ряда у пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой [8]. У пациенток, инфицированных ВПЧ, в цервикальной слизи наблюдалось значимое повышение количества ФНО. Повышение ФНО исследователи связывали с активацией воспалительного процесса. При повышении уровня ФНО менялся характер продукции других цитокинов, количество, субпопуляционный состав и активность клеток эпителии шейки матки, инфицированной ВПЧ. При этом повышение уровня ФНО приводит к активации провоспалительных цитокинов и повышению уровня экспрессии гена ИЛ-10. В ряде исследований установлено снижение количества ИЛ-10 в шеечной слизи пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой, что, по-видимому, является следствием влияния ВПЧ на продукцию провоспалительных цитокинов [9].

Результаты исследований M.A. Steller, J.T. Schiller свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция развивается на фоне изменений в системе ИФН. Так, установлено, что продукция ИФН $\gamma$  и уровень продукции мРНК у больших ВПЧ-инфекцией значительно снижены [1]. Существует мнение, что ИФН $\gamma$  и ИФН $\beta$  повышают в инфицированных ВПЧ клетках уровень продукции мРНК антигенов HLA класса I, не влияя на количество антигенов на клеточной мембране [8]. В то же время, отмечено, что ИФН $\gamma$  индуцирует продукцию мРНК антигенов HLA класса II. ИФН $\beta$  выступает при этом антагонистом ИФН $\gamma$ . Установлено, что линии цервикальных кератиноцитов из образцов ЦИН, инфицированных ВПЧ, чувствительны к воздействию клеточных киллеров, активируемых лимфокинами, а ИФН $\gamma$  повышает их цитотоксический эффект [9].

Исследованию пролиферативной активности, как показателю биологической агрессивности опухолей, в последнее время придается большое значение. Этому способствовало появление иммуногистохимических методов, что позволило определить маркеры, связанные с регуляцией митотического цикла – c-erb-B2, PCNA, Ki-67, а также рецепторы половых гормонов. Экспрессия последних в эпителиальных клетках шейки матки определяет их гормоночувствительность, и, как следствие, пролиферативную активность цервикального эпителия. Тем более что, по мнению ряда исследователей, для формирования необратимой цервикальной неоплазии в качестве одного из факторов необходима конверсия клеточного метаболизма эстрадиола [8].

Эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в цервикальном секрете, напряженность клеточного иммунного ответа и на транскрипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ-инфекции, но в случае постоянной ВПЧ-инфекции половые стероидные гормоны повышают риск возникновения рака шейки матки. В лабораторной диагностике ВПЧ-инфекции применяют почти исключительно ДНК-методы. Существуют три основных категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ: неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация *in situ* на фильтре и в ткани), амплификационные (полимеразная цепная реакция – ПЦР, лигазная цепная реакция – ЛЦР) и сигнальные амплификационные (Система гибридной ловушки – Digene Hybrid Capture System II) [6]. Неамплификационные методы выявления определяют наличие ДНК или РНК непосредственно в препарате или на носителе, в настоящее время с диагностической целью не используются в связи с трудоемкостью и неудобством использования. Амплификация сигнала – предусматривается амплификация не участка ДНК, а хемиллюминесцентного сигнала от молекулы зонда, связанного с молекулой генома вируса. Концептуальная модель ВПЧ и канцерогенеза шейки матки имеет твердую эмпирическую поддержку. Сейчас представляется

маловероятным, что рак развивается в соответствии с морфологической моделью, основанной на ступенчатой прогрессии от нормального до атипичии в ЦИН 1 до ЦИН 2 до ЦИН 3 до рака. Тем не менее, гистологические результаты остаются основой клинической помощи. В Соединенных Штатах и Европе, диагностика ЦИН 2 ведет к абляционной или эксцизионной терапии. Тем не менее, ЦИН 2 в качестве отдельной диагностической категории остается клинической загадкой, учитывая её плохую воспроизводимость, и есть доказательство того, что ЦИН 2 является значительно более склонной к регрессу, чем ЦИН 3. В своей неоднородности ЦИН 2 может быть в некоторой степени концептуально аналогичным ASCUS (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения) типом цитологии, который имеет двусмысленную цитологическую интерпретацию, представленную сочетанием ВПЧ цитологических аномалий и доброкачественных реактивных изменений.

В заключении следует отметить, что проблема ВПЧ-инфекции в гинекологии еще далека от своего решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы проистекает, главным образом, из-за значительной распространенности инфекции, появления новых генотипов ВПЧ и существенных различий в их злокачественной потенции, изменений напряженности противовирусного иммунитета организма пациентки, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива. Накопленные знания о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки, определяют необходимость дальнейших исследований для разработки наиболее эффективных этиопатогенетических схем лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аكوпова Е. С. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Е. С. Аكوпова, С. И. Роговская // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 208–210.
2. Каратюк Т. И. Клинико-диагностические особенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Каратюк Т. И. ; Омская ГМА. – Омск, 2011. – 22 с.
3. Лазарева О. В. Клинико-морфологическое обоснование прогноза и тактики ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.15 / Лазарева О. В. ; Омская ГМА. – Омск, 2009. – 23 с.
4. Мусаева К. М. Иммуногенетические особенности фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / К. М. Мусаева // Вестник Российского Университета дружбы народов. – 2008. – № 5. – С. 209–212.
5. Папилломавирусная инфекция (механизмы малигнизации, методы диагностики) / В. Е. Радзинский, В. Д. Петрова, Т. А. Кравинская [и др.] // Вестник Российского Университета дружбы народов. – 2009. – №5. – С. 249–256.
6. Пономарева Ю. Н. Молекулярно-биологические факторы в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Ю. Н. Пономарева, И. Б. Манухин, Л. А. Ашрафян // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 72–76.
7. Рак в Україні 2009-2010 : захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України ; Національний інститут раку. – Київ, 2011. – Вид. № 12. – Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida9/index.htm>.
8. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ / T. C. Jr. Wright, L. S. Massad, C. J. Dunton [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Iss. 4. – P. 340–345.
9. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests / T. C. Jr. Wright, L. S. Massad, C. J. Dunton [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Iss. 4. – P. 346–355.
10. Bidzhieva B. Genetic polymorphism in the promoters of IL-6 and IL-10 in ЦИН and cervical cancer patients / B. Bidzhieva, N. Snigur, N. Mazurenko // EACR-20. – Lyon, France, 2008. – P. 176.
11. Broomall E. M. Epidemiology, clinical manifestations and recent advances in vaccination against human papillomavirus / E. M. Broomall, S. M. Reynolds, R. M. Jacobson // Postgrad. Med. – 2010. – Vol. 122, № 2. – P. 121–129.
12. Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Committee Opinion No. 463. American College of Obstetricians and Gynecologists. // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 469–472.
13. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study / J. Melnikow, C. McGahan, G. F. Sawaya [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, Is. 10. – P. 721–728.
14. The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses: An ALTS Report / P. E. Castle, M. H. Stoler, D. Solomon [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. – 2007. – Vol. 127 (5). – P. 805–815.
15. Vikrant V. Sahasrabudde. Human Papillomavirus and Cervical Cancer Biomarkers for Improved Prevention Efforts / V. V. Sahasrabudde, P. Luhn, N. Wentzensen // Future Microbiology. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 1083–1098.