

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 европейской 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- α , 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- α ; 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 γ и уровень продукции мРНК у больших ВПЧ-инфекцией значительно снижены [1]. Существует мнение, что ИФН γ и ИФН β 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 γ индуцирует продукцию мРНК антигенов HLA класса II. ИФН β выступает при этом антагонистом ИФН γ . Установлено, что линии цервикальных кератиноцитов из образцов ЦИН, инфицированных ВПЧ, чувствительны к воздействию клеточных киллеров, активируемых лимфокинами, а ИФН γ 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.