

## ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ДИСПАЗИЙ И ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2</sup>, О.А. Глазкова<sup>1</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>, А.Н. Грицай<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва; <sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак шейки матки (РШМ) по распространенности занимает 5-е место среди онкологических заболеваний в мире, 2-е место в мире по смертности женщин от рака и даже в развитых странах – 2-е место среди причин смертности от рака у женщин до 45 лет [1]. РШМ составляет 6,8% от всех злокачественных опухолей женщин, занимая 10-е место по величине прироста среди онкологической патологии [2], при этом частота заболеваемости в мире варьирует от 10 до 80 случаев на 100 000 женского населения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируется более чем у 500 000 женщин, при этом 270 000 больных умирают в течение года в связи с поздней диагностикой заболевания [3, 4].

В Российской Федерации заболеваемость РШМ составляет 12 на 100 000 женского населения, а летальность – 4,6% от всех смертей от онкологической патологии у женщин, что несколько выше, чем в развитых европейских странах [2].

Развитие РШМ не является сиюминутным процессом; по данным ВОЗ, временной период, необходимый для перехода от легкой дисплазии в рак, может составлять от 3 до 8 лет в зависимости от иммунного статуса больной, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и наличия дополнительного бактериального инфицирования [3, 5]. Современные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что развитие РШМ в 99,7% случаев связано с инфицированием вирусом папилломы человека (HPV) [4]. В связи с этим одним из этапов вторичной профилактики инвазивных форм РШМ являются своевременное лечение диспластических процессов эктоцервикса и вакцинация против вирусной инфекции. В настоящее время уже в 80 странах мира, в том числе в РФ, зарегистрирована квадριвалентная вакцина против HPV, что является главным компонентом первичной профилактики инвазивных форм РШМ.

В международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, включающих более 20 000 участников, квадριвалентная вакцина Гардасил (MSD) показала 99% профилактическую эффективность в предотвращении облигатных и непосредственных прекурсоров РШМ: цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) II и III степени и аденокарциномы *in situ* [6], а также 100% эффективность в предотвращении предрака

вульвы и влагалища – VIN 2/3 и VaIN 2/3 [7], ассоциированных с HPV 16 и 18 типов.

Разработка молекулярных методов определения ДНК вируса в клетках эктоцервикса (полимеразная цепная реакция, Hybrid Capture) существенно повысила точность диагностики HPV-инфекции, особенно при скрытом ее течении, а при клинически выраженных поражениях помогла провести типирование генетических вариантов вируса. Существует значительный разброс мнений по поводу лечебной тактики в отношении генитальной вирусной инфекции, что и определяет нестандартный врачебный подход [5, 8–13].

Исследования Международной ассоциации по биологическому изучению РШМ (IBSCC) показали, что HPV, преимущественно 16 и 18 типов, содержится в 97% образцов РШМ [8, 14, 15]. Выделено 13 онкогенных типов HPV: типы 16, 18, 45 встречались в 58, 25 и 13% случаев соответственно при РШМ в США [16]. Вирус инфицирует эпителиальные клетки базального слоя мембраны шейки матки, где и обнаруживается эписомальный вирусный геном (см. рисунок). Репликация ДНК вируса и синтез связанных с ней капсидных белков изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии, что занимает от 1 года до 3 лет.

Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы. В возникновении эпителиальной дисплазии выделяют два ключевых момента: блокирование факторов транскрипции и модификацию структуры хроматина, что на раннем этапе приводит к гиперэкспрессии белков E1, E2, E4, E5 и E7, важных белков онкогеназа, а в последствии генов L1 и L2, осуществляющих опосредованный контроль клеточного цикла и дифференцировки клеток посредством контроля за p53 и pRB (белок ретинобластомы). Гиперпролиферативная активность в инфицированных клетках приводит к накоплению генетических повреждений и в конечном счете к малигнизации. Гиперэкспрессия белков E6 и E7 развивается на фоне снижения продукции E2 и участвует в регуляции клеточного цикла несколькими путями. Белки E6 и E7 способны образовывать стабильный комплекс с белком pRB, вызывая его деградацию, что приводит к высвобождению транскрипционного фактора E2F, стимулирующего транскрипцию генов, необходимых для репликации ДНК и S-фазы клеточного цикла; E7 также влияет

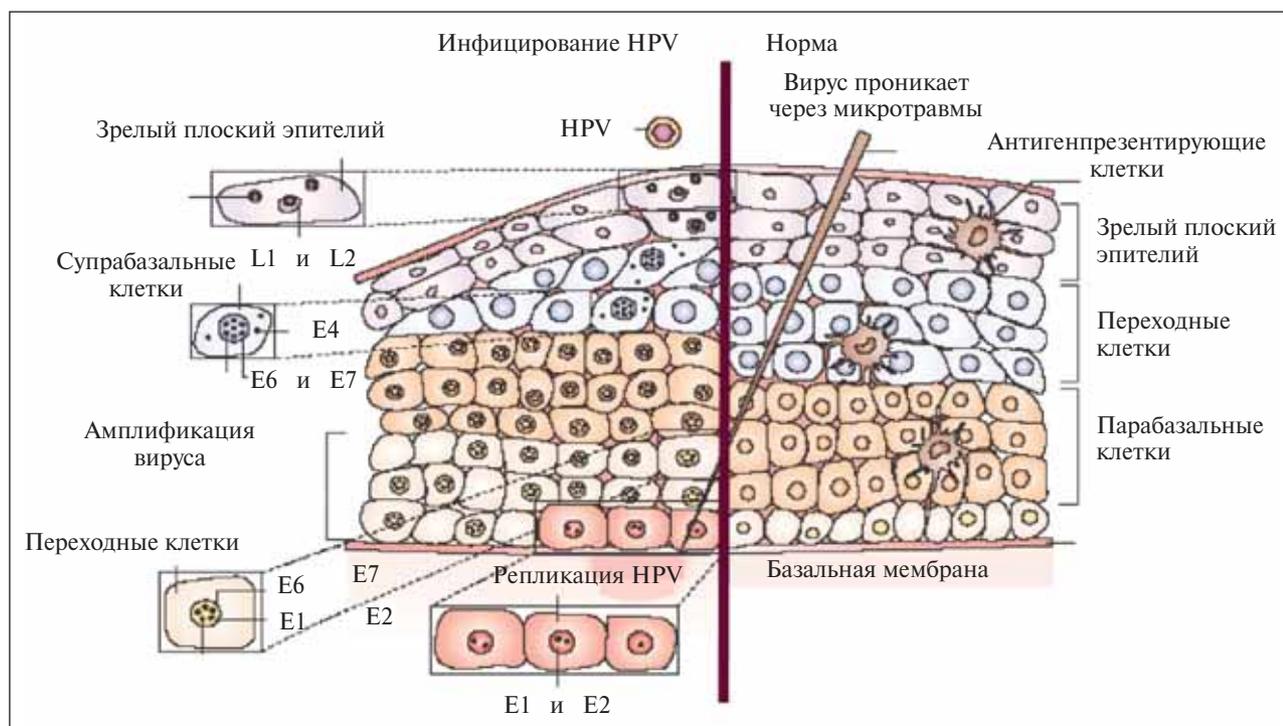
на активность целого ряда белков клеточного цикла, таких как циклины А и Е, cdk-2-киназу и ингибиторы циклинзависимых киназ p21 и p27 II [3, 10, 18]. Таким образом, развитие РШМ является многостадийным процессом, который занимает длительное время, и направленное действие вакцины на этапе продукции L1 и L2 оказывает защитное действие против вирусной инфекции до проникновения в генном клетки и начала трансформации.

Диагностика предраковых состояний осуществляется при гинекологическом осмотре с кольпоскопией и путем достаточно простых цитологических и гистологических методов, однако на современном этапе на первый план выходит выявление женщин, инфицированных HPV-типами высокого онкогенного риска – 16 и 18 [8, 13, 19, 20].

В связи с появлением вирусной концепции цервикального канцерогенеза принципиально изменились и подходы к лечению диспластических процессов шейки матки. В настоящее время хирургические методы продолжают играть основную роль, но уже совместно с этиопатогенетической терапией [12]. При эпителиальной дисплазии шейки матки (CIN II–III) вирус уже содержится в геноме клетки, и одни противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации. Измененные клетки должны быть удалены любым известным хирургическим способом (криодеструкция, диатермокоагуляция, лазероабляция, конизация или ампутация шейки матки). Метод выбирается индивидуально в зависимости от степени и локализации поражения. Однако учитывая иммунный статус больных РШМ, все хирургические методы ле-

чения должны сочетаться с воздействием на иммунный гомеостаз и геном вируса. Это обусловлено тем, что частота рецидивов дисплазий и преинвазивного РШМ после деструктивных методов лечения достаточно высока и составляет 15–26% [21, 22], особенно у больных с наличием белков E6 и E7 HPV в резцированной части шейки матки, поскольку остается этиопатогенетический фактор, т.е. вирусная инфекция, которая вновь провоцирует развитие неопластических процессов в цервикальном эпителии путем интеграции в клетки и выработки онкобелков. Следовательно, при наблюдении за женщинами, перенесшими хирургическое лечение по поводу диспластических процессов и карциномы *in situ* шейки матки, при строгом цитологическом контроле необходимо выполнять обследование на HPV, а при выделении вируса обязательно проводить противовирусное лечение [9, 10, 12, 14, 21, 23, 24].

Рядом авторов предлагаются различные иммуномодуляторы и иммунокорректоры в качестве комплексной терапии HPV. В схемах широко применяются Т-клеточные иммуномодуляторы, противовирусные средства, препараты рекомбинантного интерферона. Хотя необходимость противовирусного лечения очевидна, на практике только 10–15% женщин, имеющих положительные результаты теста на HPV, получают необходимое лечение [9]. Широкое разнообразие иммуномодулирующих препаратов, отсутствие методических рекомендаций для гинекологов приводят к тому, что женщина обращается к специалисту уже при развитии рецидива в оставшейся части шейки матки или при наличии смешанной инфекции, что удлиняет процесс лечения.



Путь развития HPV в шейке матки [17]



Этиопатогенетическая терапия имеет два основных направления:

- воздействие на этиологический фактор РНРV;
- блокирование основных механизмов канцерогенеза.

В настоящее время проходят I–II фазу клинического изучения несколько комбинированных лечебных вакцин, избирательно воздействующих на поврежденные вирусом клетки эктоцервикса с гиперэкспрессией белков E6 и E7 (CIN III, РШМ *in situ*, РШМ T1a–1bN0M0) или на этапе экспрессии белков L1 и L2 (простые эктопии, CIN I–II). Данные вакцины включают компоненты, стимулирующие и неспецифический T-клеточный иммунный ответ, чаще интерлейкины и колониестимулирующие факторы [25–28]. Частота клинического ответа на эти агенты при инвазивном РШМ и раке вульвы еще не превышает 50%, однако новые поколения вакцин в экспериментальных условиях уже показали обнадеживающие результаты.

Остальные известные средства, подавляющие репликацию вируса простого герпеса (ацикловир, ганцикловир), оказались малоэффективны при лечении папилломавирусной инфекции. Применение иммуномодуляторов типа виферона, панавира (биологически активное вещество GG17 – растительный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов) приводило к нормализации экспрессии ИЛ-10 – ингибитора синтеза ФНО- $\alpha$  и других цитокинов противовоспалительного ряда [9, 29]. Очевидна позитивная роль виферона и панавира в качестве местных (внутривлагалищных) иммуномодуляторов [8, 9].

Слизистые оболочки, являющиеся механическим и функциональным барьером, играют роль иммунного фильтра, в котором можно выделить гуморальные (лизоцим, иммуноглобулины, интерлейкины, интерфероны) и клеточные компоненты (T- и B-лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса), способствующие спонтанному выздоровлению до 80–90% первично инфицированных при половом контакте. Только у 10–20% женщин развивается персистирующая инфекция, запускающая механизм атипической трансформации эпителиальной клетки [17, 21, 30, 31]. В целом локальный дисбаланс антигенпрезентирующей способности цервикального эпителия при CIN и РШМ сопровождается изменениями активности клеточного звена иммунной системы, в частности, активацией цитотоксических лимфоцитов, направленных на уничтожение клеток, презентующих белки E6 и E7 вируса [13]. Иммунный ответ может также проявляться стимуляцией лимфопрлиферативного звена мононуклеарных клеток периферической крови и привлечением их в воспалительный очаг с вирусной инфекцией. Этот механизм активно изучается. Имеются разноречивые данные о роли гуморальных факторов иммунитета при РНРV. Известно, что уровень

IgG и IgA повышается у пациенток, инфицированных вирусом. Так, гуморальное звено иммунной системы было изменено у 56% больных [21].

Наиболее часто для лечения вирусной инфекции применяются интерфероны и различные комплексные иммуномодуляторы. Являясь эндогенными цитокинами, они оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие ввиду их способности усиливать цитотоксическую активность T-лимфоцитов [9]. Применение индукторов интерферона имеет преимущества перед введением экзогенных интерферонов, которые могут обладать рядом очевидных недостатков: повышенная вероятность возникновения аутоиммунных реакций, аллергенность, высокая стоимость курса лечения. Препараты типа амиксина, панавира, изопринозина (активное вещество инозиплекс – *inosine pranobex methisoprinol*) по способности индуцировать продукцию интерферона в 3 раза превосходят известные аналогичные препараты.

Однако в 60% случаев даже длительная интерферонотерапия не приводит к клиническому улучшению. Эффективность лечения напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7. Этот белок нейтрализует противовирусную активность интерферонов, блокируя большинство генов, индуцируемых интерферонами. Кроме того, E7 внутриклеточно инактивирует фактор регуляции интерферонов, который включает транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков. Это говорит о том, что белок E7 не только играет роль основного фактора малигнизации, но и определяет устойчивость клеток к интерферонотерапии, поэтому перед лечением интерферонами целесообразно определять уровень онкобелка E7 в биопсийном материале шейки матки. Его высокие значения могут свидетельствовать о неэффективности интерферонотерапии на первом этапе лечения РНРV-зависимой патологии шейки матки [10, 21, 23]. Лечебная рекомбинантная вакцина против вируса была разработана на основе использования неструктурных белков РНРV (E6 и E7) в качестве антигенов. Нейтрализация этих белков антителами, вырабатываемыми T- и B-клетками иммунной системы организма при введении антигена, приводит к подавлению репликации ДНК вируса и торможению неконтролируемой пролиферации опухолевого клеточного пула. Доказана клиническая эффективность такой вакцинации: у больных с генитальными кондиломами в половине наблюдений достигалось излечение после одной вакцинации, при этом не отмечалось рецидивирования заболевания [11]. Применение профилактической квадριвалентной вакцины Гардасил, предотвращающей развитие вирусного инфицирования, основано на введении вирусоподобных частиц (состоящих из позднего структурного белка L1 четырех наиболее распространенных типов РНРV – 16, 18, 6 и 11). Вирусоподоб-

ная частица представляет собой «пустой» капсид вируса без генома, она не может ни вызвать инфицирование, ни привести к обострению течения уже существующего заболевания. Именно поздние структурные белки естественного капсида HPV, который состоит из 360 копий белка L1 и 12 копий L2, обладают наибольшей иммуногенностью. В HPV-вакцине в качестве антигена используется белок L1, что является безопасным методом профилактики.

В последние годы появились убедительные доказательства того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться длительная иммуносупрессия [21]. Исследования иммунного статуса женщин с эпителиальными дисплазиями шейки матки остаются достаточно актуальными. Очевидное наличие иммуносупрессии у данной категории больных выдвигает проблему оптимизации иммуномодулирующей терапии и внедрение такого стандарта в клиническую практику. Препараты типа изопринозина, панавира подав-

ляют репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия препараты обладают и иммуномодулирующим свойством за счет индукции интерферонов. Также происходят стимуляция неспецифического иммунитета, усиление продукции интерлейкинов и синтеза антител, стимулирующих хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток [9, 23, 29].

Адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации возбудителя и полноценной эпителизации шейки матки, что обеспечивает снижение частоты рецидивов и повышает эффективность терапии [9]. Особого внимания требуют пациенты, у которых отсутствует чувствительность к иммуномодуляторам, так как некорректируемое состояние иммунного гомеостаза повышает риск развития онкологического заболевания.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm> (accessed March 15, 2005).
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):15–37.
3. Kucera E., Sluitz G., Czerwenka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100(1):72–6.
4. Munoz N.B.F. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30:362–77.
5. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest* 2002;20:1080–5.
6. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. The Future II Study Group. *Lancet* 2007;369:1861–8.
7. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693–702.
8. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М., МЕДпресс-информ; 2005.
9. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М.; 2007.
10. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Чибнева Т.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки. *Гинекология* 2000;2(3):42–8.
11. Русакевич П.С. Папилломавирусная инфекция. В кн.: Справочник врача женской консультации. Минск, Беларусь; 2001. с. 332–40.
12. Auburn K.J. Treatment of HPV-infection. *Clin Lab Med* 2000;20(2):407–21.
13. Barclay L., Lie D. HPV Screening alone may suffice for cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2006;7:547–55.
14. Киселев Ф.Л., Киселева Н.П., Кобзева В.К. Статус ДНК вируса папилломы человека в опухолях шейки матки. *Мол биол* 2001;35(3):470–6.
15. Smith J.S., Lindsay L., Keys J. et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia. *Br J Cancer* 2006;96(44).
16. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796–802.
17. Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol* 2004;4(1):46–54.
18. Cuzick J., Clavel C., Petry K.-U. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
19. Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр онкол* 2000;46(2):175–9.
20. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. *Гинекология* 2000;1(2):4–8.
21. Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67–73.
22. Plummer M., Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Res* 2002;89:285–93.
23. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология* 2005;7(3):17–24.
24. Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67–73.
25. Garcia-Hernandez E., Gonzalez-Sanchez J.L., Andrade-Manzana A. et al. Regression of papilloma high-grade lesion (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gen Ther* 2006;13:592–7.
26. Corona Gutierrez C.M., Tinoco A., Navarro T. et al. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesion (CIN1, CIN2, CIN3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. *Hum Gene Ther* 2004;15:421–31.
27. Khleif S. Targeting human papillomavirus for cancer prevention and therapy. NCI, ASCO 2007. Educating book. p. 334–7.
28. Munderspach L., Wilczynski S., Roman L. et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000;6:3406–16.
29. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. *ЕвроДон*; 2003.
30. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология* 2004;6(4):174–9.
31. Schiffman M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:55–81.