

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 1

**Вопросы патогенеза и терапии
заболеваний шейки матки,
ассоциированных
с папилломавирусной инфекцией**

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Рзянина Ю.А., Кадырова А.Э.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России
Кафедра акушерства и гинекологии №1

Резюме: заболеваемость раком шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре заболеваемости раком в России. Рак шейки матки обусловлен персистенцией папилломавирусной инфекции (ПВИ), поэтому главным фактором профилактики рака шейки матки является скрининг и вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ). Инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для их малигнизации. Поэтому, если инфицирование уже произошло, важно проводить терапевтические мероприятия, направленные на элиминацию ВПЧ из организма. Одним из эффективных методов комплексной консервативной терапии ПВИ является стимуляция клеточного иммунитета с использованием в качестве иммуностимулятора аналога натуральных пуринов – инозина пранобекса (ИП). Противовирусный эффект ИП заключается в подавлении репликации ДНК и РНК вирусов путем связывания с рибосомой клетки. Иммуномодулирующая способность ИП характеризуется стимуляцией неспецифического иммунитета, усилением продукции интерлейкинов, повышением синтеза антител, стимуляцией хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. В статье консолидированы данные открытых и двойных слепых плацебоконтролируемых исследований ИП, подтвердившие его эффективность в терапии ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, папилломавирусная инфекция, ПВИ, рак шейки матки, РШМ, инозин пранобекс, иммуномодуляторы.

Актуальность проблемы лечения и профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обусловлена, прежде всего, способностью данного возбудителя инициировать онкологическую трансформацию [1,8,10,17,18].

Инфицирование цервикальных тканей ВПЧ высокого онкогенного риска является ключевым этиологическим фактором возникновения рака шейки матки. В более половины случаев умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и у 90-95% женщин с инвазивным раком шейки матки обнаруживают ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, преимущественно 16 и 18 типов [2,7,17].

Рак шейки матки (РШМ) составляет 16% от общего числа злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин и занимает третье место [11]. В Российской Федерации заболеваемость РШМ на 2008 г. составляет 110,2 на 100000 женщин. Отмечается рост заболеваемости среди молодых женщин до 40 лет. В 2008 г. в России зарегистрировано 13375 новых случаев РШМ, а летальность больных составила 19,4% [11].

Главным фактором профилактики рака шейки матки является эффективное лечение предраковых процессов. Однако значительную часть лечебных мероприятий при предраковых процессах составляют хирургические методики, направленные на удаление пораженного опухолью органа или его части, что в целом оправдано. Важно отметить, что ликвидация предопухолевого очага вместе с частью пораженного органа не ликвидирует саму причину предопухоловой трансформации, что обуславливает проведение комплексной консервативной терапии, направленной на ключевые патогенетические звенья заболевания с целью профилактики рецидива и предупреждения дальнейшего прогрессирования патологического процесса в шейке матки.

Несмотря на высокую потенциальную опасность, ВПЧ является условным патогеном, т.е., при нормальном уровне иммунитета и отсутствии дополнительных факторов риска, в большинстве случаев организму удастся самостоятельно элиминировать папилломавирусную инфекцию. Sherman M.E. и соавторы свидетельствуют, что в США из более 50 млн. женщин, имеющих ВПЧ, клинические проявления инфекции

Унанян А.Л. – д.м.н., проф.;
Сидорова И.С. – чл.-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф.;
Коссович Ю.М. – аспирант;
Рзянина Ю.А. – аспирант;
Кадырова А.Э. – аспирант

отмечены у 10 млн., а цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) различной степени и инвазивный рак шейки матки ежегодно выявляются только у 2 млн. (CIN I-II), 60 тыс. (CIN III) и 15 тыс. женщин (РШМ), соответственно [19]. В других работах показано, что только 1% случаев CIN I трансформируется в инвазивный рак, при CIN II прогрессирование заболевания наблюдается в 5%, а при CIN III – менее чем в 12% случаев [18].

Инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для их малигнизации. В связи с этим представляется важным рассмотреть стадии развития папилломавирусной инфекции (ПВИ) и механизмы, реализующие канцерогенез при ВПЧ. В настоящее время различают две стадии ПВИ. Первая (обратимая) стадия – стадия репродуктивной инфекции. Она характеризуется тем, что ДНК ВПЧ находится в инфицированной клетке в свободном (эписомальном) состоянии. При ее благополучном исходе у многих ВПЧ-инфицированных больных наступает ремиссия. На первой стадии экспрессия онкогенов E6 и E7 регулируется продуктом экспрессии гена E2, являющегося репрессором их транскрипции [16].

Вторая стадия – стадия интегративной инфекции. На данной стадии ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток, утрачивая свою индивидуальность [9]. В отличие от первой, вторая стадия – это начальный путь к опухолевому перерождению инфицированной вирусом папилломы человека клетки. В результате включения вирусной ДНК в геном клетки-хозяина происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с обязательным сохранением онкогенов E6 и E7. Вторая стадия характеризуется поломкой гена E2, что сопровождается гиперэкспрессией E6 и E7 и приводит к активации основных биологических событий, опосредующих канцерогенез [23].

Вирусные онкобелки, продуцируемые генами E6 и E7, являются ключевыми факторами развития патологических пролиферативных процессов в ВПЧ-инфицированных клетках шейки матки. E6 и E7 способны играть важную роль в регуляции пролиферации, апоптоза и других процессов, опосредующих канцерогенез (неоангиогенез, инвазия, воспаление). Онкобелки E6 и E7 взаимодействуют с генами-супрессорами опухолевого роста pRB и p53 с последующей их инактивацией [13,22]. E6 и E7 характеризуются повышенной способностью к мутагенной активности и эпигенетическим нарушениям, приводящим к инициации опухолевой трансформации [14,20].

Важно отметить, что ВПЧ-онкобелки E6 и E7 оказывают **выраженное иммуносупрессивное действие**, в результате которого ВПЧ-инфицированные клетки минуют иммунологический контроль и не уничтожаются посредством запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) [12].

Итак, экспрессируемые вирусными генами онкобелки E6 и E7 способны приводить к генетической

нестабильности с последующей активацией процессов малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток.

Поскольку ВПЧ сохраняется в эпителиальных клетках шейки матки и использование деструктивных методов не гарантирует от рецидивов, важным фактором в плане комплексной консервативной терапии является стимуляция клеточного иммунитета.

В данном аспекте, одним из эффективных методов терапии ПВИ является лечение с использованием в качестве иммуностимулятора аналога натуральных пуринов – инозина пранобекса (ИП). Следует отметить, что ИП как метаболит пуринов полностью выводится через почки, что отличает его от синтетических или рекомбинантных цитокинов. **Противовирусный эффект ИП заключается в подавлении репликации ДНК и РНК вирусов путем связывания с рибосомой клетки.** Иммуномодулирующая способность ИП характеризуется стимуляцией неспецифического иммунитета, усилением продукции интерлейкинов, повышением синтеза антител, стимуляцией хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток.

Следует отметить, что применение ИП целесообразно как в качестве самостоятельного лечения в монорежиме, так и при вспомогательной терапии на фоне основного лечения путем деструкции ткани шейки матки при ВПЧ-ассоциированной патологии.

Согласно данным А.В. Забелева с соавт., у 25% женщин, получавших ИП в виде монотерапии, отмечен регресс и исчезновение атипичного эпителия при диспластических процессах шейки матки [4]. Согласно результатам клинико-лабораторного исследования, проведенного Л.И. Линаск, полная элиминация ВПЧ после иммунотерапии в монорежиме терапии ИП составила 95%, а при комбинированном подходе – 97% [1].

Для оценки эффективности применения ИП в лечении папилломавирусной инфекции Tay S.K. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 55 женщин с патологией вульвы и шейки матки, 22 из которых получали ИП, а 23 пациентки составили группу контроля и получали плацебо. В общей сложности у 63,5% больных, принимавших ИП, была отмечена элиминация ВПЧ на фоне проводимого лечения. В связи с этим авторы сделали вывод, что ИП обладает значительной фармакологической активностью при ВПЧ-инфекции вульвы и шейки матки и его применение может рассматриваться в качестве альтернативы хирургическому лечению [21].

Mohanty K.C. и Scott C.S. проанализировали эффективность лечения у 165 пациенток с ПВИ на фоне приема ИП и без него. Авторы установили, что **при терапии с применением ИП эффективность терапии возрастала с 41% до 94%**. Иммунологические исследования у 134 пациентов с ПВИ показали увеличение количества В-клеток в 21% образцов периферической крови [15]. А.Г. Кедрова, Ю.И. Подистов, В.В. Кузнецов с соавт. провели исследование оценки эффективности применения ИП в комплексной терапии больных с CIN

I–III и преинвазивным раком шейки матки (Cancer in situ), а также больных, инфицированных ВПЧ с рецидивами CIN или Cancer in situ в оставшейся части шейки матки. Исследователи установили, что после одного курса терапии у 78% больных не обнаружен ВПЧ-16 и у 50% пациенток – ВПЧ-18. Авторы считают, что на первом этапе лечения больные с CIN и Cancer in situ должны по показаниям подвергаться электрокоагуляции, криодеструкции, лазеровапоризации, электроконизации шейки матки. **На втором этапе обязательно проведение противовирусного лечения, т.к. персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания [6].**

Результаты исследования, проведенного В.Ф. Долгушиной с соавт., свидетельствуют, что сроки восстановления нормального эпителиального покрова

влажной части шейки матки после криотерапии с применением ИП оказалась статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем без применения ИП [3].

Следует отметить, что частота рецидивов дисплазии и Cancer in situ после деструктивных методов лечения достаточно высока и зависит от особенностей вирусной инфекции – пока ВПЧ находится в эпителиальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы, что обуславливает проведение противовирусной и иммуномодулирующей терапии с целью профилактики онкотрансформации.

В онкопрофилактике рака шейки матки в настоящее время прочное место заняли вакцины против ВПЧ – Гардасил и Церварикс [1,5,7]. Однако необходимо отметить, что эти препараты предназначены в основ-

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50

Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью

Уникальное двойное действие

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов
- Активирует противовирусный иммунитет

для комплексной терапии вирусных инфекций

ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

ном для профилактического применения, в то время как, согласно статистике, около 50% сексуально-активного населения планеты уже инфицировано ВПЧ. Важно учитывать и тот факт, что семейство ВПЧ очень многочисленно и кроме доминирующих типов 16 и 18 насчитывается свыше 150 других типов, значительную часть которых составляет группа высокого онкогенного риска.

Литература:

1. Вакцинальная профилактика рака шейки матки, информационно-методическое письмо // Министерство здравоохранения Московской области, Московский областной НИИ акушерства и гинекологии. Москва -2008
2. Дижевская Е.В., Блинов Д.В. Урогенитальные инфекции: современный взгляд. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 4: 48-56
3. Долгушина В.Ф., Ахматова АН., Беренда МА. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Фарматека. 2009; 14.
4. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н. и др. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. Фарматека. 2005; 3: 72-5.
5. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. Вакцинация. 2011; 1: 37-42
6. 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: 170-174.
7. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. Димитрейд График Групп. Москва. 2004.
8. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. Рус. мед. журн. 2008; 16 (19).
9. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. Русский врач. Москва. 2004.
10. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. Москва. 2007.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. Госкомстат России. Москва. 2009; 192 с.
12. Antinore M.J., Birrer M.J., Patel D. et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP-1 family of transcription factors. EMBO J. 1996; 15: 1950-1960
13. Fiedler M., Muller-Holzner E., Viertler H.P. et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. FASEB J. 200; 18(10): 1120-1122
14. Liu X., Han S., Baluda M.A., Park N-H. HPV-16 oncogenes E6 and E7 are mutagenic in normal human oral keratinocytes. Oncogene. 1997; 14: 2347-2353
15. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. Genitourin Med. 1986; 62: 352-355
16. Munger K., Phelps W.C., Bubb P.M. et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. J Virol. 1989; 63: 4417-4421
17. Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al. Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women. Sex Transm Dis. 1996; 504-510
18. Ostor A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12(2): 186-192
19. Sherman M.E., Schiffman M.H., Lorincz A.T. et al. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types. Am J of Clin Path. 1994; 102: 182-187
20. Shin K-H., Ahn J.H., Kang M.K. et al. HPV-16 E6 oncoprotein impairs the fidelity of DNA end-joining via p53-dependent and -independent pathways. Intern J Oncol. 2006; 28: 209-215
21. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. Int J STD AIDS. 1996; 7(4): 276-280.
22. Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science. 1990; 248: 76-79
23. Yim E-K., Park J-S. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. Cancer Res Treat. 2005; 37(6): 319-324

ISSUES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF UTERINE CERVICAL DISEASES ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS

Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kossovich Yu.M., Rzyanina Yu.A., Kadyrova A.E.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU), State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare and Social Development

Abstract: uterine cervical cancer is on the 3rd place of cancerous diseases morbidity in Russia. Uterine cervical cancer is caused by persistent papillomavirus infection (PVI), therefore the main factor of uterine cervical cancer prevention is screening and vaccination against human papillomavirus (HPV). Uterine cervical cells infection with HPV is necessary, but not sufficient for their malignancy. It's important to provide adequate therapeutic measures to eliminate HIV from the organism, if infection already occurred. One of the effective methods of PVI complex conservative therapy is stimulation of cell immunity by use of natural purine analogue inosine pranobex (IP) as an immunostimulator. IP antiviral effect is associated with suppression of replication of DNA and RNA viruses by bounding to cell ribosome. Immunomodulating capacity of IP is characterized by stimulation of nonspecific immunity, enhanced interleukin production, increased antibodies synthesis, stimulation of chemotactic and phagocytous activity of monocytes and macrophages and polymorphonuclear cells. In present article data on open and double blind placebo-controlled studies of IP are summarized. These studies confirm IP efficacy in HPV-infection therapy.

Key words: human papilloma virus, HPV, papillomavirus infection, PVI, uterine cervical cancer, UCC, inosine pranobex, immunomodulators