

Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр  
им. В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург

# Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска?

А.Э. Протасова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Эдуардовна Протасова, protasova1966@yandex.ru

Для цитирования: Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46

*В статье рассматриваются вопросы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки. Отмечается, что нормализация уровня фолатов в периферической крови и эритроцитах открывает новые возможности для снижения риска персистенции вируса папилломы человека, развития цервикальной неоплазии и в дальнейшем рака шейки матки.*

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, фолаты

## Эпидемиология рака шейки матки

Ежегодно раком шейки матки (РШМ) заболевают более 570 тыс. женщин во всем мире, что составляет 6,6% в общей структуре злокачественных опухолей. Это четвертая по распространенности форма рака у женщин и причина смерти более 311 тыс. человек в год [1].

РШМ относится к опухолям визуальной локализации, что способствует обнаружению рака на ранних стадиях заболевания. Кроме того, у РШМ есть предшествующее заболевание (предрак) – дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial

Neoplasia – CIN). CIN – диспластические изменения в эпителии, нарушение его слоистости. Ежегодно в мире диагностируется более 40 млн новых случаев дисплазий различной степени выраженности (CIN I–III).

Поскольку CIN – это динамический процесс, то может наблюдаться и регрессия, и прогрессия дисплазий. CIN I регрессирует в 90% случаев [2], тогда как CIN II и CIN III только в 40 и 33% случаев соответственно [3]. CIN II+ является истинным (облигатным) предраком шейки матки.

Согласно обновленной Международной классификации болезней 11-го пересмотра 2018 г., дисплазии различной степени выражен-

ности были распределены в разные нозологические рубрики. Так, CIN I внесена в группу «немеэнхимальное доброкачественное новообразование матки, тела матки» (2F31.00), а CIN II (2E66.0) и III (2E66.1) – в раздел «карциномы *in situ* шейки матки» (2E66), что подчеркивает значимость проблемы и должно учитываться при принятии решения о лечении данной когорты больных.

В России РШМ остается глобальной проблемой. В последние десятилетия наблюдаются неуклонный рост заболеваемости инвазивным РШМ и высокие показатели смертности. Общий прирост заболеваемости РШМ в нашей стране в 2005–2017 гг. составил 24,28%. Ежегодно регистрируются более 17 тыс. новых случаев РШМ (17 212 случаев в 2017 г.) со средним возрастом заболевших 52 года [4]. До сих пор у 63% женщин РШМ обнаруживается случайно и только у 37% – активно (при профилактических осмотрах или в ходе диспансеризации). Удельный вес больных РШМ III–IV стадии от числа больных с впервые установленным диагнозом в 2005–2015 гг. составлял до 39%. У каждой десятой женщины заболева-



ние выявляют в терминальной стадии, а у каждой четвертой – в III стадии, когда прогноз крайне не определен [5]. В 2017 г. впервые показатели смертности больных РШМ сравнялись с показателями смертности от рака яичника (наиболее агрессивной формы среди всех онкогинекологических заболеваний) [4].

### Возможности профилактики рака шейки матки

В отличие от многих других злокачественных опухолей для РШМ (и CIN) существуют эффективные методы первичной и вторичной профилактики.

Первичная профилактика предполагает проведение мероприятий в отношении лиц, не имеющих признаков заболевания, с целью предотвращения его развития в дальнейшем. Наиболее часто обсуждается такой метод первичной профилактики CIN и РШМ, как вакцинация девочек двухвалентной (2vHPV), четырехвалентной (4vHPV) или девятивалентной (9vHPV) вакциной и мальчиков четырехвалентной (4vHPV) или девятивалентной (9vHPV) вакциной. Вторичная профилактика РШМ основана на социальных скрининговых программах (тестирование на выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) и цервикальный скрининг), направленных на доклиническое обнаружение заболевания и снижение смертности. Однако, согласно данным за 2013–2018 гг., которые представил профессор и главный врач университета Хельсинки P. Nieminen на Всемирном конгрессе Между-

народной федерации гинекологии и акушерства в 2018 г., среди всех заболевших РШМ в Финляндии 58% не проходили цервикальный скрининг или проходили его нерегулярно, а 42% до выявления заболевания четыре раза подверглись скрининговой программе.

Основными (пока нерешенными) проблемами профилактики РШМ и CIN в России остаются отсутствие обязательной вакцинации против ВПЧ в календарях прививок для девочек и женщин, мальчиков и юношей, низкий охват цервикальным скринингом, отсутствие рекомендаций по проведению ВПЧ-тестирования и др.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари 86 стран мира. Чтобы достичь цели (снизить заболеваемость РШМ), охват вакцинацией должен составлять не менее 90% целевой группы населения. В России ВПЧ-вакцинация входит в региональные календари только 27 регионов и в общей сложности затрагивает только 160 тыс. подростков – всего несколько процентов от целевой группы.

Поиск путей эффективной первичной профилактики ВПЧ, его персистенции и прогрессии крайне актуален и должен быть направлен на здоровую популяцию женщин.

### Вирус папилломы человека как причина рака шейки матки

Напомним, что ВПЧ представляет собой небольшой двуспиральный безоболочечный

ДНК-содержащий вирус семейства *Papillomaviridae*. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, обнаружено и описано более 200 типов ВПЧ, из которых только 45 типов могут инфицировать эпителиальный слой урогенитального тракта [6, 7]. ВПЧ поражает только стратифицированные эпителиальные ткани и является наиболее распространенным вирусом, передаваемым половым путем.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Основным механизмом передачи ВПЧ – половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), возможна передача и при кожном контакте [8]. Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет.

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска инициирует развитие CIN, повышает риск возникновения РШМ [9]. С ВПЧ ассоциированы 99% случаев РШМ, 90% опухолей области заднего прохода, 40% случаев рака влагалища и вульвы, 10–15% случаев злокачественных опухолей ротовой полости и гортани. Именно ВПЧ 16 и 18 ответственны за 71% случаев инвазивного РШМ, а 31, 33, 45, 52 и 58-е типы выявляются в еще 19% случаев [10]. Так, отношение шансов РШМ, ассоциированного с ВПЧ-16, к ВПЧ неонкогенного типа составляет 435, а, например, отношение шансов рака легкого у курящих против рака легкого у некурящих – всего 83.

Методика определения ДНК ВПЧ (ВПЧ-тестирование), которая во многих странах мира используется в рамках первичного скрининга женской популяции и характеризуется более высокой (на 37,5%) чувствительностью по сравнению с ПАП-тестом, позволяет:

Джес® Плюс, содержащий Метафолин, может стать оптимальным источником фолатов для женщин репродуктивного возраста, ведущих половую жизнь и нуждающихся в контрацепции, поскольку позволяет нормализовать уровень фолатов в организме, тем самым способствуя снижению риска персистенции ВПЧ, развития дисплазии и вероятности ее прогрессии

гинекология

- ✓ выявить женщин с минимальным риском развития РШМ;
- ✓ сосредоточить внимание на пациентках с высоким риском CIN и РШМ;
- ✓ определить тех, кто нуждается в дальнейшем обследовании;
- ✓ увеличить интервалы скрининга ввиду более высокой чувствительности по сравнению с цитологическим исследованием;
- ✓ установить факт трансформации клеток в случае экспрессии онкомаркеров p16 и ki-67;
- ✓ не проводить ненужную кольпоскопию и снизить риск пропустить заболевание [11].

Однако на сегодняшний день в России ВПЧ-тестирование не используется в программах скрининга и не входит ни в один приказ о порядке проведения диспансеризации населения.

Вместе с тем в настоящее время в США к основным факторам риска развития РШМ отнесены курение, семейная история РШМ, многоплодная беременность, недостаточное потребление фруктов и овощей и только потом ВПЧ. С учетом распространенности ВПЧ, естественной истории его течения, возможности как регрессировать, так и персистировать и прогрессировать, необходим поиск эффективных и, главное, массовых методов первичной профилактики ВПЧ и CIN [2].

Доказано, что даже самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции и ни один из существующих методов лечения ВПЧ не является эффективным. Таким образом, поиск методов, снижающих риски персистенции ВПЧ, развития диспластических изменений эпителия шейки матки и прогрессии от легкой степени к тяжелой и далее в преинвазивный и инвазивный рак, имеет огромное практическое значение.

#### **Фолатный статус и развитие цервикальных дисплазий**

C.J. Piyathilake и соавт. (2014) пришли к выводу, что персистенция ВПЧ и развитие CIN и РШМ зави-

сят от метилирования ДНК самого вируса [12].

Полноценное метилирование ДНК ВПЧ после внедрения в клетку способствует подавлению синтеза его онкобелков. Онкобелки E6 и E7 оказывают следующие эффекты: стимулируют клеточную пролиферацию, препятствуют апоптозу раковых клеток, подавляют выработку интерферона, нарушают защитные регуляторные механизмы репарации ДНК, что способствует дестабилизации генома [13]. Внедрившись в клетку, ВПЧ использует донаторы метильных групп человеческого организма (фолаты и витамин B<sub>12</sub>) для метилирования (стабилизации) собственной ДНК. Метилирование генома ВПЧ-16 зависит от уровня фолатов как донаторов метильной группы и ведет к значительному подавлению синтеза онкобелков (в частности, E6). Достижение оптимального уровня фолатов может приводить к снижению экспрессии генов онкобелков в клетках, инфицированных ВПЧ [12].

Позже в экспериментальной работе (2018), где изучалось влияние уровня фолатов на геномную интеграцию ДНК ВПЧ-16 *in vivo* на новой мышинной модели для быстрой онкогенной трансформации кератиноцитов человека, S. Xiao и соавт. продемонстрировали, что дефицит фолатов в рационе приводит к индуцированному канцерогенезу [14]. Авторы исходили из доказанной значимости Метафолина в снижении риска развития многих злокачественных новообразований. Кератиноциты человека, несущие ВПЧ-16, были дифференцированы в трехмерные органотипические плоты ВПЧ-16 в условиях как достаточной концентрации фолатов, так и их дефицита. Затем их подкожно имплантировали самкам мышей Beige Nude XID с выраженным иммунодефицитом, получавших либо диету с высоким содержанием фолатов (1200 нмоль фолатов/кг пищи), либо диету с дефицитом фолатов

(600 или 400 нмоль фолатов/кг пищи) в течение двух месяцев. Агрессивные злокачественные новообразования сформировались в течение нескольких недель. Раковые опухоли, развившиеся в условиях дефицита фолатов, по сравнению с опухолями, развившимися в условиях достаточной концентрации фолатов, демонстрировали более высокую экспрессию онкогенных белков (E6 в 1,8 раза и E7 в 2,8 раза,  $p = 0,001$ ), а также в 2 раза большую интеграцию ВПЧ-16 в геномную ДНК ( $p < 0,05$ ) [14].

Таким образом, в эксперименте была продемонстрирована связь между степенью экспрессии генов онкобелков E6 и E7 и количеством употребляемых фолатов и установлено, что диета с низким содержанием фолатов приводит к увеличению экспрессии генов онкобелков в инфицированных ВПЧ клетках [14].

В другой серии работ было показано, что именно фолаты участвуют в синтезе ДНК и предотвращают ее изменения путем метилирования [15], а дефицит фолатов ограничивает синтез ДНК, что особенно значимо для быстро делящихся клеток, например эпителиальных, подвергающихся воздействию ВПЧ [16].

Оказалось, что в персистенции ВПЧ и дальнейшем развитии дисплазии и РШМ важную роль играет нестабильность генома и эпителиальных клеток, что также зависит от уровня метилирования (стабилизации) ДНК [17]. Вирусная ДНК встраивается в поврежденные «ломкие» участки ДНК эпителиальных клеток и приводит к их изменению с последующим накоплением мутаций и злокачественной трансформации [18].

A. Kondo и соавт. (2011) установили, что оптимальная концентрация фолатов в сыворотке крови ассоциируется со снижением относительного риска развития CIN умеренной степени и выше [19]. Таким образом, нормализация уровня фолатов в периферической крови и эритроцитах открывает

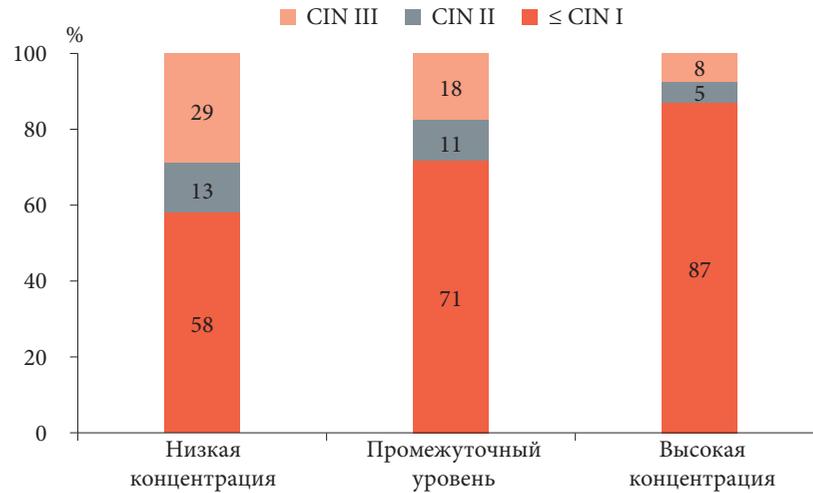


новые возможности для снижения риска персистенции ВПЧ и развития CIN.

Не менее важен вопрос влияния фолатного статуса на возможность регресса уже развившейся дисплазии шейки матки. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное Z. Asemi (2016) и соавт., с участием 58 женщин в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом CIN I, разделенных случайным образом на две группы для приема 5 мг/сут фолевой кислоты (n = 29) и плацебо (n = 29), показало, что в группе женщин, получавших фолаты, CIN I регрессировала в 83,3% случаев, а в группе плацебо – только в 52,0% (p = 0,019) [20].

Более масштабная работа с участием 315 женщин в возрасте 19–45 лет, инфицированных ВПЧ и имеющих CIN различной степени выраженности, доказала, что уровень фолатов в плазме влияет на степень CIN (рис. 1). Получены статистически значимые результаты: у женщин с более высокой концентрацией фолатов в плазме ( $\geq 14,29$  нг/мл) и более высокой степенью метилирования ВПЧ-16 ( $\geq 11\%$ ) вероятность возникновения CIN II+ была на 75% ниже. Авторы акцентировали внимание на значимости уровня фолатов для разработки профилактических мер в контроле за ВПЧ-ассоциированными CIN [12]. Последующие исследования лишь подтвердили полученные результаты. J. Yang и соавт. (2018) установили, что концентрация фолатов в сыворотке крови обратно пропорциональна риску развития CIN II и III (рис. 2) [21].

Таким образом, знания о влиянии фолатов на повышение риска персистенции ВПЧ и развитии цервикальных дисплазий, а также их прогрессии могут быть полезными для разработки профилактических мер в контроле за ВПЧ-инфицированными пациентками [12]. Им может быть рекомендован прием фолатов с целью оптимизации их уровня в организме [22].



Примечание. Высокая концентрация – концентрация фолатов в плазме  $\geq 14,29$  нг/мл и степень метилирования ВПЧ-16  $\geq 11\%$ ; низкая концентрация – концентрация фолатов в плазме  $< 14,29$  нг/мл, степень метилирования ВПЧ-16  $< 11\%$ .

Рис. 1. Влияние уровня фолатов и степени метилирования ВПЧ-16 на степень CIN

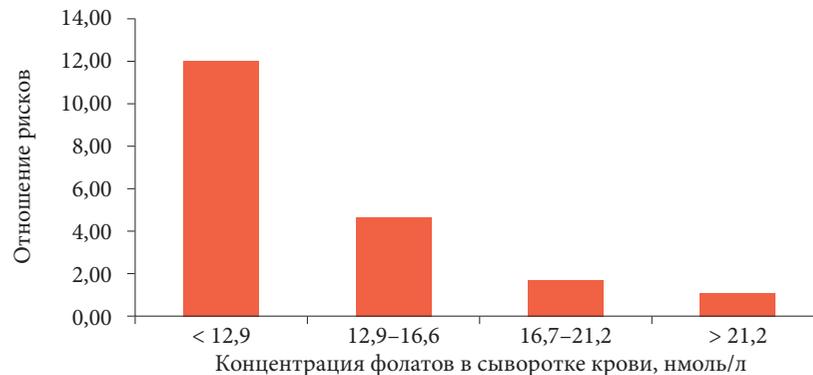


Рис. 2. Концентрация фолатов и риск развития CIN

### Заключение

К сожалению, с помощью терапии полностью устранить ВПЧ невозможно. Наиболее перспективное и патогенетически обусловленное звено в борьбе с CIN и РШМ – выявление факторов риска, которые подразделяются на контролируемые и неконтролируемые. Повлиять можно только на контролируемые риски, один из которых – уровень фолатов в организме.

Помимо восстановления фолатного статуса, безусловно, необходимы полноценное питание, отказ от курения и уменьшение влияния социально значимых факторов: частая смена половых партнеров, раннее начало половой жизни, ранние беременности,

несоблюдение половой гигиены и др.

Сегодня в арсенале врачей имеется низкодозированный комбинированный оральным контрацептив, содержащий Метафолин (Джес® Плюс). Одним из показаний к его назначению является контрацепция у женщин с дефицитом фолатов. Препарат может стать оптимальным источником фолатов для женщин репродуктивного возраста, ведущих половую жизнь и нуждающихся в контрацепции, поскольку его прием позволяет нормализовать уровень фолатов в организме, что само по себе может способствовать снижению риска персистенции ВПЧ, развития дисплазии и вероятности ее прогрессии. 🍀

гинекология

## Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
2. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008. Vol. 36. № 6. P. 650–655.
3. Zhao W., Hao M., Wang Y. et al. Association between folate status and cervical intraepithelial neoplasia // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 70. № 7. P. 837–842.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017.
6. International Human Papillomavirus Reference Center // [www.hpvcenter.se](http://www.hpvcenter.se).
7. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F55–F70.
8. Соловьев А.М., Логвинова Д.В. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // *Лечащий врач*. 2013. № 3. С. 37–42.
9. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
10. Bhatla N., Denny L. FIGO Cancer Report 2018 // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143. Suppl. 2. P. 2–3.
11. Vesco K.K., Whitlock E.P., Eder M. et al. Screening for cervical cancer. A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force: evidence syntheses, No. 86. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
12. Piyathilake C.J., Macaluso M., Chambers M.M. et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation associated risk of developing higher grades of CIN // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2014. Vol. 7. № 11. P. 1128–1137.
13. Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Ковчур П.И. и др. Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011. № 1. С. 96–106.
14. Xiao S., Tang Y.S., Kusumanchi P. et al. Folate deficiency facilitates genomic integration of human papillomavirus type 16 DNA in vivo in a novel mouse model for rapid oncogenic transformation of human keratinocytes // *J. Nutr.* 2018. Vol. 148. № 3. P. 389–400.
15. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3. № 1. P. 21–38.
16. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 35. С. 66–75.
17. Cervical cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology // [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
18. Fang J., Zhang H., Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy // *Tumour. Biol.* 2014. Vol. 35. № 6. P. 5083–5093.
19. Kondo A., Asada Y., Shibata K. et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011. Vol. 37. № 4. P. 331–336.
20. Asemi Z., Vahedpoor Z., Jamilian M. et al. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Nutrition*. 2016. Vol. 32. № 6. P. 681–686.
21. Yang J., Yang A., Wang Z. et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108. № 5. P. 1034–1042.
22. Abike F., Engin A.B., Dunder I. et al. Human papillomavirus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. № 1. P. 209–214.

## Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor?

A.E. Protasova, MD, PhD, Prof.

Saint Petersburg State University

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

Contact person: Anna E. Protasova, protasova1966@yandex.ru

*The article discusses the possibilities of cervical cancer primary and secondary prevention. It is noted that the normalization of folate levels in peripheral blood and red blood cells opens up new opportunities to reduce the risk of human papillomavirus persistence, cervical neoplasia development and further cervical cancer.*

**Key words:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, folates