

# Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології

**Л.І. Воробйова**

Національний інституту раку, м. Київ

## Лікування папіломавірусної інфекції (ПВІ) статевих органів

Оскільки повноговиліковування від інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ), неможливо досягти, то метою проведеної терапії є видалення патологічного вогнища ураження. Найбільш перспективним вважають комплексне лікування, що включає неспецифічну протівірусну, протирецидивну терапію і місцевий вплив на змінені ділянки генітального тракту.

Вибір методів лікування генітальних бородавок повинен ґрунтуватися на:

- особливостях, кількості, розмірах, локалізації та морфології уражень;
- перевагах пацієнтки;
- можливих небажаних явищах від передбачуваної терапії;
- клінічного досвіду лікаря.

На сьогодні перевагу надають цитотоксичній терапії (подофіллоксин), кріотерапії, лазерній терапії, хірургічному видаленню. Не рекомендується використовувати 5-фторурацил, оскільки є висока ймовірність виражених локальних побічних ефектів; також він володіє тератогенною дією.

Локальне видалення вогнищ ПВІ статевих органів можна проводити через 2–3 тиж після початку системної або місцевої протівірусної терапії, оскільки клінічний досвід свідчить про часткову регресію процесу і зниження вірусного навантаження. Однак пацієнтки повинні бути проінформовані і про можливість «вичікувальної» тактики ведення, оскільки близько 90% інфекцій, зумовлених ПВІ, мимовільно пригнічуються імунною системою молодих жінок і не виявляються вже приблизно через 2 роки з моменту інфікування. У підлітків і вагітних також перевагу надають спостережній тактиці.

При ПВІ статевих органів обстеженню та лікуванню підлягають обидва статевих партнера, а під час лікування необхідно використовувати бар'єрну контрацепцію (презервативи). Хоча з позицій доказової медицини ефективність застосування презервативів при ПВІ не встановлена, проте постійне застосування презервативів в порівнянні з їхнім нерегулярним використанням, знижує ризик передачі збудника.

## Цитотоксична терапія

Для лікування бородавок аногенітальної області застосовують 10–25% розчин подофіллоліну, який у клітинах зв'язується з апаратом мікротрубочок і інгібує мітози та транспорт нуклеїнових кислот, в результаті чого відбувається гальмування синтезу ДНК і поділу клітини. Препарат наносять 1–2 рази на тиждень у кількості не більше 0,5 мл за одну процедуру (максимум 5 тиж). Частота рецидивування бородавок, за даними низки авторів, коливається від 0% до 67%. Приблизно у 10–15% жінок розвиваються місцеві побічні реакції у вигляді мокнучого контактного дерматиту. Унаслідок тривалого або неправильного застосування подофіллоліну іноді можуть виникати побічні реакції, такі, як нудота, блювання, біль у животі, діарея, симптоми порушення функції нирок, міокарда, печінки, ЦНС і кісткового мозку. Застосування подофіллоліну протипоказано при

вагітності. Багато дослідників вважають подофіллолін недостатньо вивченим і погано очищеним рослинним екстрактом, у зв'язку з чим рекомендують використовувати тільки високоочищений подофіллотоксин у формі розчину або крему. Подофіллотоксин зв'язується з мікротрубочками клітин і пригнічує мітотичну активність. У результаті розвивається некроз кондилом, що досягає максимуму через 3–5 днів після застосування препарату. При цьому 50–65% хворих відзначають минуше помірне печіння, болючість, еритему та /або утворення ерозій протягом декількох днів, коли відбувається некроз кондилом. Частота рецидивів після застосування подофіллотоксину становить від 7% до 38%.

## Хімічні методи лікування

Трихлороцтова (ТХО) кислота (80–90% розчин) є деструктивним хімічним препаратом, що спричинює некроз клітин. Її вплив найбільш ефективний при невеликих гострих кондиломах. Часто потрібні повторні процедури з інтервалом 1–2 тиж, проте жінки іноді їх погано переносять, оскільки препарат чинить сильну подразнювальну дію і може зумовити відчуття печіння. У разі надмірної кількості нанесеного препарату можуть утворюватися глибокі виразки і рубці. При правильному застосуванні ТХО кислоти утворюються неглибокі ерозії, які не залишають рубців. Даний препарат дозволено з обережністю використовувати під час вагітності. Ефективність препарату при первинному використанні становить 70–81%. Частота рецидивів досягає 36%.

Слід зазначити, що протипоказанням до використання хімічних і цитотоксичних засобів є дисплазія клітин епітелію ділянки ураження. Оскільки концентрація хімічних агентів в тканинах поступово знижується, а методів нанесення цих речовин на обмежену ділянку не існує, використовувати їх можна тільки після виключення впливу високоонкогенних типів ВПЛ на виникнення захворювання. Ці методи найчастіше використовують для лікування гострих кондилом піхви, вульви і шкіри. Проте цитотоксичний і хімічний методи найбільш ефективні для лікування нижніх, незроговілих бородавок генітальної області. Якщо ж ураження є кератинізованими, методом вибору вважають лазерний вплив.

## Хірургічне лікування

Хірургічне висічення ПВІ статевих органів в основному використовують при лікуванні злоякісних новоутворень або виражених гігантських гострих кондилом. Уражені ділянки необхідно висікти до сосочкового шару дерми, що має «оксамитовий» вигляд. Більш глибоке висічення може призводити до фіброзних змін і утворення рубців.

## Кріодеструкція

За даними низки клінічних досліджень ефективність кріодеструкції досягає 54,8–75% (табл. 1). Така відносно невисока ефективність є наслідком життєздатності вірусу навіть після його заморожування. Лише після 2 або 3 щотижневих оброблень генітальні бородавки зазвичай зникають. Кріотерапія нетоксична, але може спричинювати біль при «відтаненні» тканин. З побічних ефектів слід відзначити можливість появи пухирів і виразок. При проведенні

Таблиця 1

**Показання та протипоказання для проведення криодеструкції (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Наявність передракового стану	Підозра або наявність інвазивного раку або дисплазії каналу ШМ
Розміри патологічної ділянки перевищують розміри криозонду не більше ніж на 2 мм	Розміри патологічної ділянки перевищують розміри криозонду більше ніж на 2 мм
	Вагітність
	Запальні захворювання органів малого таза
	Період менструації

Таблиця 2

**Показання та протипоказання для проведення петльових ексцизій (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Наявність передракового стану	Підозра або наявність інвазивного раку або дисплазії каналу ШМ
Область ураження поширюється не більше ніж на 1 см в глибину каналу ШМ	Область ураження поширюється більше ніж на 1 см в глибину каналу ШМ або немає точної візуалізації патологічної ділянки
Повна візуалізація меж ураження за відсутності uszkodження в каналі ШМ і на піхвових склепіннях	Вагітність
	Не менше 12 тиж після пологів
	Кровотеча

Таблиця 3

**Показання та протипоказання для проведення конізації ШМ (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Підозра або наявність мікроінвазивного раку або дисплазії в каналі ШМ	Цервіцит або інші запальні захворювання органів малого таза
Наявність патологічних змін за даним гістологічного дослідження після вишкрібання каналу ШМ	Вагітність
Відсутність можливості застосування електрохірургічного методу в амбулаторних умовах	Не менше 12 тиж після пологів
	Явні ознаки інвазивного раку

криотерапії на шийці матки (ШМ) глибоке uszkodження тканин може призводити до утворення рубцевої деформації, що згодом виявиться у вигляді стенозу, атрезії каналу ШМ, дистопії ШМ в пологах.

**Термохірургія**

Діатермоконізація також є однією з радикальних процедур видалення вогнищ ураження. Ефективність цього методу складає 76,7–93,7%. Однак підвищена травматичність втручання, часті ускладнення (стенози каналу ШМ, ендометріоз, подальші порушення репродуктивної функції) обмежують її застосування у молодих жінок, які планують в майбутньому мати дітей.

**Радіохвильова хірургія**

За допомогою радіохвильового впливу можна провести широкий спектр інцизії і ексцизії при захворюваннях зовнішніх статевих органів і ШМ, також можливо виконувати операції LLETZ (обширна петльова ексцизія (табл. 2) зони трансформації). Ефект розрізу досягається за допомогою тепла, що виділяється при опорі, який тканини здійснюють проти проникнення високочастотних радіохвиль (3,8 МГц), останні «випарюють» клітини, безпосередньо стикаючись з електродом препарату. Петльові та скальпельний електроди використовують для ексцизії, розрізу і «шліфування» тканини; кулькові електроди – для коагуляції; голчасті електроди – для фульгурації, розсічення. За допомогою радіохвильового методу також можливе проведення конізації ШМ за показаннями (табл. 3). Більшість операцій виконують під місцевою анестезією.

Перевагами радіохвильового впливу є:

- швидкість лікування;
- відсутність обвуглювання і труднощів при розтині тканин;
- відсутність кровотечі і больових відчуттів під час операції.

Цей метод лікування не призводить до утворення струпу і рубців, удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектуру ШМ. Ефективність радіохвильового лікування становить в середньому 86%.

**Лазерний вплив**

Досить ефективним і безпечним методом лікування є використання лазера. Накопичений практичний досвід визначив пріоритетний напрямок вуглекислого (CO<sub>2</sub>), а також неодимового лазера (Nd-Yag-лазер). Головними перевагами CO<sub>2</sub>-лазера є контрольоване випарювання біотканини без некрозу сусідніх ділянок, відсутність поширення пухлинних клітин під час операції і добра відновна здатність країв лазерної рани. Для досягнення такого ж ріжучого або випарювального ефекту, як у CO<sub>2</sub>-лазера, для неодимового лазера потрібна в кілька разів вища потужність випромінювання. Бажана сфера хірургічного застосування неодимового лазера – це об'ємна і глибока коагуляція, онкологічні пухлини, внутрішні кровотечі тощо, як у відкритих, так і в ендоскопічних операціях.

Протипоказаннями для лазерного впливу є гострі запальні процеси малого таза, в тому числі інфекції, що передаються статевим шляхом, тяжкі захворювання печінки, декомпенсований цукровий діабет, ниркова патологія, онкологічні захворювання. Використання CO<sub>2</sub>-лазера є методом

вибору при лікуванні СІН. Лазерний вплив успішно використовують для лікування гострих кондилом у вагітних. З побічних ефектів слід відзначити наявність кровотечі в інтраопераційний період. Загоєння лазерних ран відбувається первинним натягом з мінімальним рубцюванням. Ефективність використання лазерів при комбінованій терапії ПВІ ШМ становить 86–96%. При проведенні лазерної абляції генітальних бородавок бажано використовувати місцеву анестезію (новокаїн, лідокаїн та ін.).

### Фотодинамічна терапія

Фотодинамічна терапія (ФДТ) є ще однією сходинкою у пошуках нових підходів до лікування гінекологічної патології за допомогою комбінації медикаментозного і лазерного впливу.

Принцип дії ФДТ: взаємодія фотосенсибілізатора, попередньо введеного в організм пацієнтки, з випромінюванням певної довжини хвилі, в результаті чого утворюється синглетний кисень та інші цитотоксичні продукти. Для ФДТ використовують низькоінтенсивні лазери з потужністю 1–2 Вт, що дозволяє проводити лікування, не перевищуючи поріг чутливості до термічного впливу. Час проведення процедури залежить від діаметра ділянок ураження і фізичних параметрів впливу (потужності лазерного впливу на виході і щільності енергії).

Метод ФДТ має такі переваги:

- одночасне проведення діагностичного та лікувального впливу;
- вибірковість (уражаються тільки патологічні ділянки);
- органозберігаючий ефект;
- можливість роботи у важкодоступних зонах;
- косметичний ефект;
- можливість багаторазового повторення лікувального процесу;
- відсутність важких місцевих і системних ускладнень;
- можливість проведення в амбулаторних умовах.

### Імунні препарати для місцевого застосування

- Циклоферон – 5% лінімент застосовують зовнішньо у вигляді аплікацій на кондиломи 3–6 разів на день або у вигляді зрошення ШМ 1 раз на день.
- Гепон – синтетичний імуномодулятор, рекомендується 0,04% розчину для зрошень піхви через день, курс 3–6 процедур.
- Імунофан – синтетичний імуномодулятор, застосовують у формі супозиторіїв внутрішньопіхвово і ректально по 0,1 мг 1–2 рази на день, 20 процедур на курс.
- Віферон – рекомбінантний  $\alpha$ -2-інтерферон з дода-

ванням вітамінів Е і С, рекомендується застосовувати по 1 000 000 ОД 2 рази на день у піхву або у пряму кишку.

- Генферон – рекомбінантний  $\alpha$ -2-інтерферон людський з додаванням таурину і анестезину.
- Епіген-спрей – містить гліциризинову кислоту і наноситься на генітальні кондиломи або внутрішньопіхвово 5–6 разів на день протягом 2–3 тиж.

### Протипухлинні препарати

У наш час особливий інтерес представляє засіб Епігалін®, який є етіопатогенетичним для лікування ПВІ статевих органів. Основною діючою речовиною препарату є індол-3-карбінол.

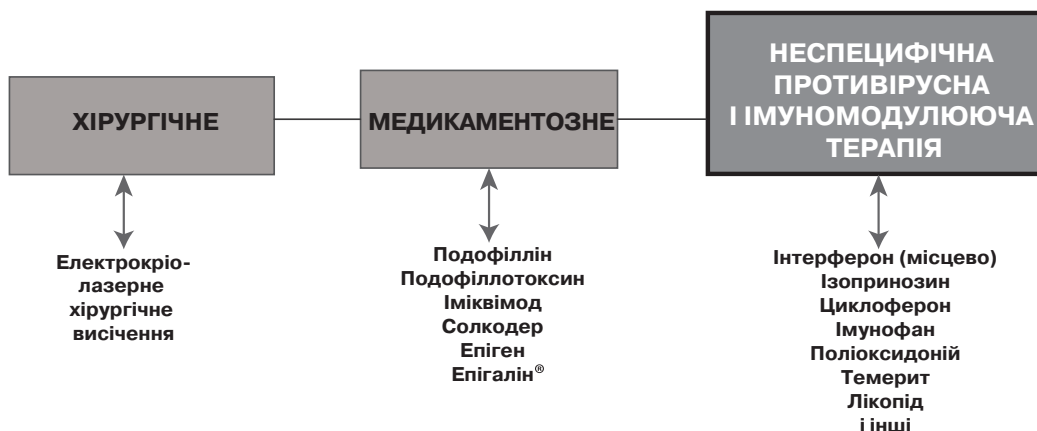
Епітеліальні клітини, що містять вбудовані в хромосому копії геному ВПЛ, набувають здатність посиленої конверсії естрадіолу в його агресивний метаболіт – 16- $\alpha$ -гідроксіестрон. 16- $\alpha$ -гідроксіестрон індукуює в клітинах підвищення рівня мутацій і утворює стійкий тривало існуючий комплекс з естрогеновими рецепторами. Метаболіт є потужним стимулятором білків синтезу високоонкогенних типів ВПЛ, які відповідальні за пухлинну трансформацію інфікованих клітин. Крім того, створені вірусами онкобілки Е6 і Е7 спричиняють місцеву імуносупресію, а також знижують чутливість організму до інтерферонів, що надходять ззовні.

Епігалін® володіє такими механізмами:

- перешкоджає утворенню 16- $\alpha$ -гідроксіестрону, що володіє канцерогенними властивостями;
- блокує синтез вірусних білків Е6 і Е7, відновлюючи місцевий імунітет;
- індукуює вибіркового апоптозу ВПЛ-інфікованих клітин, сприяючи елімінації вірусу.

За даними низки клінічних досліджень застосування 800 мг Епігаліну® на день (2 капсули 2 рази) протягом 3–6 міс в комплексі з імуномодуляторами підвищує ефективність лікування у 2 рази (індикатор – число ВПЛ-негативних пацієнтів), а також знижує число рецидивів у 3–4 рази.

Незважаючи на існування величезної кількості методів лікування ПВІ (малюнок), до сьогодні відсутні чіткі стандарти рекомендації щодо вибору методу лікування ПВІ, його адекватності клініко-патогенетичним особливостям захворювання. Крім того, під час вибору методу лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ, необхідно враховувати не тільки нозологічний фактор, а й особливості гормонального статусу, стану імунної системи пацієнток. На наше глибоке переконання, лікування ПВІ статевих органів необхідно проводити відповідно до принципів доказової медицини, враховуючи поширеність і локалізацію, характер процесу, вік пацієнтки, паритет і наявність супутніх захворювань.



### Лікування ПВІ статевих органів

Джерело: Щорічний Міжнародний довідник «Доказова медицина», 4. 2006

### Скринінг раку ШМ (РШМ)

Щорічно від РШМ помирають 273 000 жінок,  $\frac{3}{4}$  – в країнах, що розвиваються. Україна посідає проміжне місце серед країн з високою і низькою захворюваністю. У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України РШМ зайняв 6-е місце, у світі – 2-е місце.

Основні цілі скринінгу РШМ:

1. Визначення популяції, потенційної за ризиком розвитку РШМ.

2. Зниження захворюваності та смертності.

У країнах Європи здійснюється різна скринінгова політика. Скринінговий інтервал коливається від 3 до 5 років; протягом життя у жінок беруть від 7 до 16 мазків. Скринінгу підлягають жінки віком 23–25 років, однак у частини пацієнток регулярні обстеження тривають і до 60–65 років. У країнах з економічними скринінговими програмами (Фінляндія, Нідерланди) скринінг проводять для жінок від 30 до 60 років.

За рекомендаціями Американського товариства з вивчення раку (American Cancer Society) скринінг може бути закінчений у жінок після 75 років, які протягом останніх 10 років поспіль мали 3 і більше нормальних Pap-мазка. Для визначення найбільш раціональної частоти дослідження мазків з ШМ необхідно ґрунтуватися на даних вивчення канцерогенезу та економічної ефективності скринінгового обстеження. Вважається, що середній період прогресії преінвазивного плоскоклітинного РШМ до I стадії складає в середньому 4,2 року (за даними IARC, 5–8 років), аденокарциноми in situ до залозистого раку ендометрію I стадії – 7,2 року. Міжскринінговий інтервал, що дорівнює половині середнього періоду прогресії раку in situ в рак I стадії, забезпечує діагностику раку все ще в преінвазивній стадії. Тому найбільш оптимальним і ефективним міжскринінговим інтервалом слід вважати період 2–3 роки.

Згідно з українськими рекомендаціями щодо профілактики РШМ цитологічний скринінг необхідно починати у віці 25 років і здійснювати з інтервалами 3 роки до 50 років, а потім кожні 5 років до віку 65 років.

### Профілактика РШМ

#### 1. Вакцинація проти ВПЛ

На сьогоднішній день існують дві вакцини проти ВПЛ. Вакцина Гардасіл є квадριвалентною рекомбінантною (не містить життєздатних вірусів) вакциною проти ВПЛ 6, 11, 16-го і 18-го типів. Її вводять трьохразово, протягом 6 міс за схемою 0–2–6 міс. Мінімальний інтервал між першою і другою дозами вакцини становить 4 тиж, мінімальний інтервал між другою і третьою дозами – 12 тиж. Тому можна використовувати прискорену схему вакцинації, за якої другу дозу вводять через 1 міс після першої, а третю – через 3 міс після другого щеплення. При порушенні інтервалу між щепленнями курс вакцинації вважається завершеним, якщо 3 дози введені протягом 1 року.

Вакцина Гардасіл показана до застосування дітям і підліткам у віці від 9 до 17 років і молодим жінкам у віці від 18 до 26 років для попередження захворювань, що спричинені ВПЛ 6, 11, 16-го і 18-го типів.

У жінок, які раніше не були інфіковані вірусом, вакцина Гардасіл показала 89% і 100% ефективність відносно персистивної інфекції та асоційованих з ВПЛ захворювань вульви, піхви і ШМ, спричинених типами вірусу, що входять до вакцини. Вакцина Гардасіл призводить до утворен-

ня специфічних антитіл до 4 типів ВПЛ в захисному титрі більше ніж у 99% вакцинованих на період не менше 3 років. Вакцина володіє практично 100% ефективністю в запобіганні індукованим 6, 11, 16-м і 18-м типами ВПЛ раковим захворюванням і дисплазіям жіночих статевих органів, а також гострим кондиломам. У комбінованому аналізі 20 845 жінок віком від 16 до 26 років в 4 дослідженнях II і III фази було встановлено, що ефективність відносно передракових станів ШМ, вульви і піхви (CIN II/III, VIN II/III, VAIN II/III), карциноми in situ, спричинених 16-м і 18-м типами ВПЛ, склала 100%; відносно генітального кондилому, спричинених 6-м і 11-м типами ВПЛ, – 99%. Опубліковані дані про 100% ефективність квадριвалентної вакцини Гардасіл протягом 5 років (найтриваліший термін спостереження профілактичних ВПЛ-вакцин на сьогодні). У групі вакцинованих не було зареєстровано жодного випадку передракових змін шийки матки або генітального кондиломатозу.

Вакцина Церварікс зареєстрована як бивалентна проти 16-го і 18-го типів ВПЛ. Для вакцинації використовують 3 дози, але інтервали між ними складають 1 і 6 міс від першого введення (0, 1, 6). Вакцина призначена для дівчаток і жінок віком від 10 до 25 років. Під час оцінювання результатів вакцина проявила високу імуногенність: 98% жінок були серопозитивні до ВПЛ 16,18-го типів. Також була підтверджена висока ефективність вакцини як проти первинних випадків ПВІ (92%), так і проти персистивної інфекції (100%). Аналіз результатів обох етапів дослідження показав 100% ефективність вакцини проти CIN I, спричиненої ВПЛ 16-го і 18-го типів, крім того, вакцина запобігала розвитку неоплазій, зумовлених 31-м і 45-м генотипами ВПЛ протягом 5,5 року. У всіх жінок, які отримували Церварікс, антитіла до ВПЛ 16-го і 18-го типів зберігалися понад 6 років. Слід зазначити, що перераховані вище вакцини не забезпечують захисної дії у випадку, якщо жінка вже інфікована ВПЛ.

#### 2. Патогенетична профілактика РШМ

Патогенетичну профілактику проводять в тому випадку, якщо жінка вже інфікована ВПЛ і у неї діагностована дисплазія легкого та середнього ступеня тяжкості (CIN I – CIN II). Саме на цьому початковому етапі розвитку цервікального передраку ініціюються, а потім все більше посилюються процеси малігнізації вірус-інфікованих клітин. У даний час для попередження розвитку РШМ значний інтерес у фахівців викликав засіб Епігалін®.

До його складу входять індол-3-карбінол (ІЗС), епігалокатехін-3-галлат (EGCG). Доведено, що Епігалін® будучи нетоксичним, а, отже, безпечним для здорових органів і тканин, має множинну протипухлинну активність, впливаючи одночасно на кілька ключових ланок процесу канцерогенезу.

Унікальність Епігаліну® зумовлена його здатністю блокувати молекулярні механізми, що приводять до:

- патологічної проліферації,
- пухлинного неоангіогенезу,
- підвищення інвазивної активності трансформованих клітин.

Вживання 2 капсул Епігаліну™ 2 рази на день протягом 6 міс призводить до регресу CIN I–II ступеня тяжкості.

Ми глибоко переконані, що в скринінгу і профілактиці РШМ провідна роль належить принципам доказової медицини, важливим елементом якої є впровадження результатів клінічних досліджень і знань лікарів в повсякденну практику.

### Сведения об авторе

**Воробьева Людмила Ивановна** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-01-73