

Папилломавирусная инфекция: актуальная проблема современной гинекологии

И. А. Аполихина

профессор, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФППО ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, доктор медицинских наук

Лечение ПВИ гениталий

Поскольку полного излечения от ВПЧ достичь невозможно, то целью проводимой терапии является удаление патологического очага поражения. Наиболее перспективным считается комплексное лечение, включающее неспецифическую противовирусную, противорецидивную терапию и местное воздействие на измененные участки генитального тракта. Выбор методов лечения генитальных бородавок должен основываться на:

- особенностях количества, размеров, расположения и морфологии поражений;
- предпочтениях пациентки;
- возможных нежелательных явлениях от предполагаемой терапии;
- клинического опыта врача.

В настоящее время предпочтение отдается цитотоксической терапии (подофиллотоксин), криотерапии, лазерной терапии, хирургическому иссечению. Не рекомендуется использовать 5-фторурацил, так как высока вероятность выраженных локальных побочных эффектов, также он обладает тератогенным действием.

Локальное удаление очагов ПВИ гениталий можно проводить через 2 – 3 недели после начала системной или местной противовирусной терапии, поскольку клинический опыт свидетельствует о частичной регрессии процесса и снижении вирусной нагрузки.

Однако пациентки должны быть информированы и о возможности «выжидательной» тактики ведения, так как около 90% инфекций, обусловленных ПВИ, самопроизвольно подавляются иммунной системой молодых женщин и не выявляются уже приблизительно через 2 года с момента инфицирования. У подростков и беременных женщин также предпочтительна наблюдательная тактика.

При ПВИ гениталий обследованию и лечению подлежат оба половых партнера, а во время лечения необходимо использовать презервативы. Хотя с позиций доказательной медицины эффективность применения презервативов при ПВИ не установлена, однако постоянное применение презервативов по сравнению с их нерегулярным использованием снижает риск передачи возбудителя.

Цитотоксическая терапия

Для лечения бородавок аногенитальной области применяют 10 – 25%-ный раствор подофиллина, который в клетках связывается с аппаратом микротрубочек и ингибирует митозы и транспорт нуклеиновых кислот, в результате чего происходит торможение синтеза ДНК и деления клетки. Препарат наносят 1 – 2 раза в неделю в количестве не более 0,5 мл за одну процедуру, максимум 5 недель. Частота рецидивирования бородавок варьирует от 0 до 67%, по данным ряда авторов. Примерно у 10 – 15% женщин развиваются местные побочные реакции в виде мокнущего контактного дерматита. В результате длительного или неправильного применения подофиллина иногда могут возникать побочные реакции, такие как тошнота, рвота, боли в животе, диарея, симптомы нарушения функции почек, миокарда, печени, ЦНС и костного мозга. Применение подофиллина противопоказано при беременности. Многие исследователи считают подофиллин недостаточно изученным и

плохо очищенным растительным экстрактом, в связи с чем рекомендуют использовать только высокоочищенные подофиллотоксины в виде раствора или крема. Подофиллотоксин связывается с микротрубочками клеток и подавляет митотическую активность. В результате развивается некроз кондилом, достигающий максимума через 3 – 5 дней после применения препарата. При этом 50 – 65% больных отмечают преходящее умеренное жжение, болезненность, эритему и/или образование эрозий в течение нескольких дней, когда происходит некроз кондилом. Частота рецидивов после применения подофиллотоксина составляет от 7 до 38%.

Химические методы лечения

Трихлоруксусная (ТХУ) кислота (80 – 90% раствор) является деструктивным химическим препаратом, вызывающим некроз клеток. Ее воздействие наиболее эффективно при небольших остроконечных кондиломах. Часто требуются повторные процедуры с интервалом в 1 – 2 недели, однако женщины иногда их плохо переносят, так как препарат обладает сильным раздражающим действием и может вызвать чувство жжения. При чрезмерном нанесении препарата могут образовываться глубокие язвы и рубцы. При правильном применении ТХУ кислоты образуются неглубокие эрозии, которые не оставляют рубцов. Данный препарат можно осторожно использовать во время беременности. Эффективность препарата при первоначальном использовании составляет 70 – 81%. Частота рецидивов достигает 36%.

Следует подчеркнуть, что противопоказанием к использованию химических и цитотоксических средств является дисплазия клеток эпителия участка поражения.

Так как концентрация химических агентов в ткани постепенно снижается, а методов нанесения этих веществ на ограниченный участок не существует, использование их возможно только после исключения влияния высокоонкогенных типов ВПЧ на возникновение заболевания. Эти методы чаще всего используются для лечения остроконечных кондилом влагалища, вульвы и кожи. Тем не менее цитотоксический и химический методы наиболее эффективны для лечения нежных, неороговевающих бородавок генитальной области. Если же поражения являются кератинизированными, методом выбора считается лазерное воздействие.

Хирургическое лечение

Хирургическое иссечение ПВИ гениталий в основном используется при лечении злокачественных новообразований или выраженных гигантских остроконечных кондилом. Пораженные участки необходимо иссекать до сосочкового слоя дермы, имеющего «бархатистый» вид. Более глубокое иссечение может приводить к фиброзным изменениям и образованию рубцов.

Криодеструкция

По данным ряда клинических исследований, эффективность криодеструкции достигает 54,8 – 75% (табл.1). Такая относительно невысокая эффективность является следствием жизнеспособности вируса даже после его замораживания. Лишь после 2 или 3 еженедельных обработок генитальные бородавки обычно исчезают. Криотерапия нетоксична, но может вызывать боль при оттаивании тканей.

Из побочных эффектов следует отметить возможность появления пузырей и язв. При проведении криотерапии на ШМ глубокое повреждение тканей может приводить к образованию рубцовой деформации, что впоследствии проявится в виде стеноза, атрезии цервикального канала, дистонии ШМ в родах.

Таблица 1.

Показания и противопоказания для проведения криодеструкции (рекомендации ВОЗ)

Показания	Противопоказания
Наличие предракового состояния	Подозрение или наличие инвазивного рака или дисплазии в ЦК
Размеры патологического участка превышают размеры криозонда не более чем на 2 мм	Размеры патологического участка превышают размеры криозонда более чем на 2 мм
Полная визуализация границ поражения при отсутствии повреждения в ЦК и на влагалищных сводах	Беременность
	Воспалительные заболевания органов малого таза
	Период менструации

Термохирургия

Диатермоконизация также является одной из радикальных процедур удаления очагов поражения. Эффективность этого метода составляет 76,7 – 93,7%. Однако повышенная травматичность вмешательства, частые осложнения (стенозы ЦК, эндометриоз, последующие нарушения репродуктивной функции) ограничивают ее применение у молодых женщин, планирующих в будущем иметь детей.

Радиоволновая хирургия

С помощью радиохирургического воздействия можно провести широкий спектр инцизий и эксцизий при заболеваниях наружных половых органов и ШМ, также возможно проводить операции LLETZ (обширная петлевая эксцизия (табл. 2) зоны трансформации). Эффект разреза достигается при помощи тепла, выделяемого при сопротивлении, которое ткани оказывают проникновению высокочастотных радиоволн (3,8 МГц), последние «выпаривают» клетки, непосредственно соприкасающиеся с электродом препарата. Петлевые и скальпельные электроды используются для эксцизии, разреза и «шлифовки» ткани; шариковые электроды – для коагуляции; игольчатые электроды – для фульгурации, рассечения. При помощи радиохирургического метода также возможно проведение конизации ШМ по показаниям (табл. 3). Большинство операций проводится под местной анестезией.

Достоинствами радиохирургического воздействия являются:

- быстрота лечения;
- отсутствие обугливания и затруднений при рассечении тканей;
- отсутствие кровотечения и болевых ощущений во время операции.

Этот метод лечения не вызывает образования струпа и рубцов, вдвое сокращает сроки эпителизации, сохраняет архитектонику ШМ. Эффективность радиохирургического лечения составляет в среднем 86%.

Таблица 2.

Показания и противопоказания для проведения петлевой эксцизии (рекомендации ВОЗ)

Показания	Противопоказания
Наличие предракового состояния	Подозрение или наличие инвазивного рака или дисплазии в ЦК
Область поражения распространяется не более чем на 1 см в глубину ЦК	Область поражения распространяется не более чем на 1 см в глубину ЦК или нет точной визуализации патологического участка
Полная визуализация границ поражения при отсутствии повреждения в ЦК и на влагалищных сводах	Беременность
	Не менее 12 недель после родов
	Кровотечение

Таблица 3.

Показания и противопоказания для проведения конизации ШМ (рекомендации ВОЗ)

Показания	Противопоказания
Подозрение или наличие микроинвазивного рака или дисплазии в ЦК	Цервицит или другие воспалительные заболевания органов малого таза
Наличие патологических изменений по данным гистологического исследования после выскабливания ЦК	Беременность
Отсутствие возможности проведения электрохирургического метода в амбулаторных условиях	Не менее 12 недель после родов
	Явные признаки инвазивного рака

Лазерное воздействие

Достаточно эффективным и безопасным методом лечения является использование лазера. Накопленный практический опыт определил приоритетное направление углекислотного (СО₂), а также неодимового лазера (Nd-Yag-лазер).

Главными преимуществами СО₂-лазера являются контролируемое выпаривание биоткани без некроза соседних участков ткани, отсутствие распространения опухолевых клеток во время операции и хорошая восстановительная способность краев лазерной раны. Для достижения такого же режущего или испаряющего эффекта, как у СО₂-лазера, для неодимового лазера требуется в несколько раз более высокая мощность излучения. Предпочтительная сфера хирургического применения неодимового лазера – это объемная и глубокая коагуляция, онкологические опухоли, внутренние кровотечения и т.п., как в открытых, так и в эндоскопических операциях.

Противопоказаниями для лазерного воздействия являются острые воспалительные процессы малого таза, в том числе инфекции, передающиеся половым путем, тяжелые заболевания печени, декомпенсированный сахарный диабет, почечная патология, онкологические заболевания.

Использование СО₂-лазера является методом выбора при лечении ЦИН. Лазерное воздействие успешно используется для лечения остроконечных кондилом у беременных. Из побочных эффектов следует отметить наличие кровотечения в интраоперационном периоде. Заживление лазерных ран происходит первичным натяжением с минимальным рубцеванием. Эффективность использования лазеров при комбинированной терапии ПВИ ШМ составляет 86 – 96%.

При проведении лазерной абляции генитальных бородавок желательно использовать местную анестезию (новокаин, лидокаин и др.).

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является еще одной ступенью в поисках новых подходов к лечению гинекологической патологии при помощи комбинации медикаментозного и лазерного воздействия.

Принцип действия ФДТ: взаимодействие фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм пациентки, с излучением определенной длины волны, в результате чего образуется синглетный кислород и другие цитотоксические продукты.

Для ФДТ используют низкоинтенсивные лазеры с мощностью 1 – 2 Вт, что позволяет проводить лечение, не превышая порог чувствительности к термическому воздействию. Время проводимой процедуры зависит от диаметра участков поражения и физических параметров воздействия (мощности лазерного воздействия на выходе и плотности энергии).

Метод ФДТ обладает следующими преимуществами:

- одновременное проведение диагностического и лечебного воздействия;

- избирательность (поражаются только патологические участки);
- органосохраняющий эффект;
- возможность работы в труднодоступных зонах;
- косметический эффект;
- возможность многократного повторения лечебного процесса;
- отсутствие тяжелых местных и системных осложнений;
- возможность проведения в амбулаторных условиях.

Иммунные препараты для местного применения

- Циклоферон – 5% линимент применяют наружно в виде аппликаций на кондиломы 3 – 6 раз в день или в виде орошения ШМ 1 раз в день.
- Гепон – синтетический иммуномодулятор, рекомендуется 0,04% раствора для орошений влагалища через день, курс 3 – 6 процедур.
- Имунофан – синтетический иммуномодулятор, применяется в виде суппозиториев внутривлагалищно и ректально по 0,1 мг 1 – 2 раза в день, 20 процедур на курс.
- Виферон – рекомбинантный – α -2 интерферон с добавками витаминов Е и С, рекомендуется применять по 1 млн ЕД 2 раза в день во влагалище или в прямую кишку.
- Генферон – рекомбинантный α -2 человеческий интерферон с добавлением таурина и анестезина.
- Эпиген-спрей – содержит глицирризиновую кислоту и наносится на генитальные кондиломы или внутривлагалищно 5 – 6 раз в день в течение 2 – 3 недель.

Противоопухолевые препараты

В настоящее время особый интерес представляет средство Индинол[®], которое является этиопатогенетическим для лечения ПВИ гениталий. Основным действующим веществом препарата является индол-3-карбинол.

Эпителиальные клетки, содержащие встроенные в хромосому копии генома ВПЧ, приобретают способность усиленной конверсии эстрадиола в его агрессивный метаболит — 16- α -гидроксиэстрон. 16- α -гидроксиэстрон индуцирует в клетках повышение уровня мутаций и образует устойчивый длительно живущий комплекс с эстрогеновыми рецепторами. Метаболит является мощным стимулятором белков синтеза высокоонкогенных типов ВПЧ, которые ответственны за опухолевую трансформацию инфицированных клеток. Кроме того, вырабатываемые вирусами онкобелки Е6 и Е7 вызывают местную иммуносупрессию, а также снижают чувствительность организма к интерферонам, поступающим извне.

Индинол[®] обладает следующими механизмами:

- препятствует образованию 16- α -гидроксиэстрола, обладающего канцерогенными свойствами;
- блокирует синтез вирусных белков Е6 и Е7, восстанавливая местный иммунитет;
- индуцирует избирательный апоптоз ВПЧ-инфицированных клеток, способствуя элиминации вируса.

По данным ряда клинических исследований, прием 400 мг Индинола[®] в день (2 капсулы 2 раза) в течение 3 – 6 месяцев в комплексе с иммуномодуляторами повышает эффективность лечения в 2 раза (индикатор – число ВПЧ-негативных пациентов), а также снижает число рецидивов в 3 – 4 раза.

Несмотря на существование огромного количества методов лечения ПВИ (рис.), до настоящего времени отсутствуют четкие стандартные рекомендации в отношении выбора метода лечения ПВИ, его адекватности клинико-патогенетическим особенностям заболевания. Кроме того, при выборе метода лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, необходимо учитывать не только нозологический фактор, но и особенности гормонального статуса, состояния иммунной системы пациенток. По нашему глубокому убеждению, лечение ПВИ гениталий необходимо проводить в соответствии с принципами доказательной медицины, учитывая распространенность и локализацию, характер процесса, возраст пациентки, паритет и наличие сопутствующих заболеваний.

Рис. Лечение ПВИ гениталий



Источник: Ежегодный международный справочник "Доказательная медицина", 4, 2005

Скрининг РШМ

Ежегодно от РШМ умирает 273 000 женщин, $\frac{3}{4}$ – в развивающихся странах. Россия занимает промежуточное положение среди стран с высокой и низкой заболеваемостью. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России РШМ занял 6-е место, в мире – 2-е место.

Основные цели скрининга РШМ:

1. Определение популяции, потенциальной по риску развития РШМ;
2. Снижение заболеваемости и смертности.

В странах Европы осуществляется различная скрининговая политика. Скрининговый интервал варьирует от 3-х до 5 лет; в течение жизни у женщин берется от 7 до 16 мазков. Скринингу подлежат женщины в возрасте 23 – 25 лет, однако у части пациенток регулярные обследования продолжаются и до 60 – 65 лет. В странах с экономичными скрининговыми программами (Финляндия, Нидерланды) скрининг проводится для женщин с 30 до 60 лет.

По рекомендациям Американского общества по изучению рака (American Cancer Society), скрининг может быть закончен женщинами после 75 лет, которые в течение последних 10 лет подряд имели 3 и более нормальных Pap-мазка.

Для определения наиболее рациональной частоты исследования мазков с ШМ необходимо основываться на данных изучения канцерогенеза и экономической эффективности скринингового обследования. Считается, что средний период прогрессии преинвазивного плоскоклеточного РШМ до I стадии составляет в среднем 4,2 года (по данным IARC, 5 – 8 лет), аденокарциномы *in situ* до железистого рака эндоцервикса I стадии – 7,2 года. Межскрининговый интервал, равный половине среднего периода прогрессии рака *in situ* в рак I стадии, обеспечивает диагностику рака все еще в преинвазивной стадии. Поэтому наиболее оптимальным и эффективным межскрининговым интервалом следует считать период 2 – 3 года.

Согласно российскому руководству по профилактике РШМ, цитологический скрининг необходимо начинать в возрасте 25 лет и осуществлять с интервалами в 3 года до 50 лет, а затем каждые 5 лет до возраста 65 лет.

Профилактика РШМ

1. Вакцинация против ВПЧ

На сегодняшний день существуют 2 вакцины против ВПЧ. Вакцина Гардасил® представляет собой квадριвалентную рекомбинантную (не содержит жизнеспособных вирусов) вакцину против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Она вводится трехкратно, на протяжении полугодия по схеме 0 – 2 – 6 месяцев. Минимальный допустимый интервал между первой и второй дозами вакцины составляет 4 недели, минимальный интервал между второй и третьей дозами – 12 недель. Поэтому допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 месяц после первой, а третья – через 3 месяца после второй прививки. При нарушении интервала между прививками курс вакцинации считается завер-

шенным, если 3 дозы введены в течение 1 года.

Вакцина Гардасил® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения заболеваний, вызываемых ВПЧ-типами 6, 11, 16 и 18.

У женщин, ранее не инфицированных вирусом, Гардасил® показал 89% и 100%-ную эффективность в отношении персистирующей инфекции и ассоциированных с ВПЧ заболеваний вульвы, влагалища и ШМ, вызываемых типами вируса, входящими в вакцину. Вакцина Гардасил® приводит к образованию специфических антител к 4 типам ВПЧ в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 3 лет. Вакцина обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний и дисплазий женских половых органов, а также остроконечных кондилом. В комбинированном анализе 20 845 женщин от 16 до 26 лет в 4 исследованиях II и III фазы было показано, что эффективность в отношении предраковых состояний ШМ, вульвы и влагалища (ЦИН II/III, ВИН II/III, ВАИН II/III), карциномы *in situ*, вызванных 16 и 18 типами ВПЧ, составила 100%; в отношении генитальных кондилом, вызванных 6 и 11 типами ВПЧ, – 99%. Опубликованы данные о 100%-ной эффективности квадριвалентной вакцины Гардасил® на протяжении 5 лет (самого длительного срока наблюдения за профилактическими ВПЧ-вакцинами на сегодня). В группе вакцинированных не было зарегистрировано ни одного случая предраковых изменений шейки матки или генитального кондиломатоза.

Вакцина Церварикс® зарегистрирована как бивалентная против 16 и 18 типов ВПЧ. Для вакцинации используются 3 дозы, но интервалы между ними составляют в 1 и 6 месяцев от первого введения (0, 1, 6). Вакцина предназначена для девочек и женщин от 10 до 25 лет. При оценке результатов вакцина показала высокую иммуногенность: 98% женщин были серопозитивны к В ПЧ 16,18 типов. Также была подтверждена высокая эффективность вакцины как против первичных случаев ПВИ (92%), так и против персистирующей инфекции (100%). Анализ результатов обоих этапов исследования показал 100%-ную эффективность вакцины против ЦИН I, вызванной ВПЧ типами 16 и 18, кроме того, вакцина предупреждала развитие неоплазий, вызванной 31 и 45 генотипами ВПЧ на протяжении 5,5 лет. У всех женщин, получавших Церварикс®, антитела к В ПЧ 16 и 18 типов сохранялись более 6 лет. Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные вакцины не обеспечивают защитного действия в случае, если женщина уже инфицирована ВПЧ.

2. Патогенетическая профилактика РШМ

Патогенетическая профилактика проводится в том случае, если женщина уже инфицирована ВПЧ и у нее диагностирована дисплазия легкой и средней степени тяжести (CIN I – CIN II). Именно на этом начальном этапе развития цервикального предрака инициируются, а затем все больше усиливаются процессы малигнизации вирус-инфицированных клеток. В настоящее время для предупреждения развития рака шейки матки большой интерес у специалистов вызвало средство Промисан®.

В его состав входят индол-3-карбинол (I3C), эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и минеральный премикс: Zn, I, Fe, Se, Mn, Cu. Доказано, что Промисан®, будучи нетоксичным, а, следовательно, безопасным для здоровых органов и тканей, обладает множественной противоопухолевой активностью, воздействуя одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза.

Уникальность Промисана® обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы, приводящие к:

- патологической пролиферации,
- опухолевому неоангиогенезу,
- повышению инвазивной активности трансформированных клеток.

Прием 2 капсул Промисана® 2 раза в день в течение 6 месяцев приводит к регрессу ЦИН I – II степени тяжести.

Мы глубоко убеждены, что в скрининге и профилактике РШМ ведущая роль отводится принципам доказательной медицины, важным элементом которых является трансформация результатов клинических исследований и знаний врачей в повседневную практику.