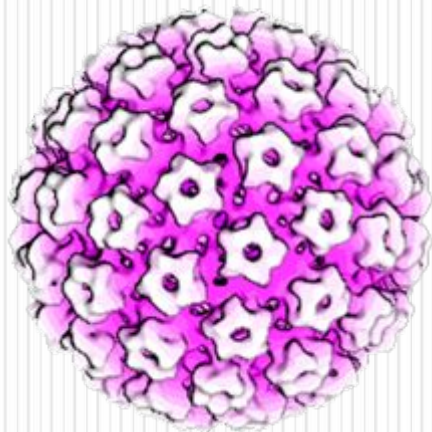


# Вирус папилломы человека и патология репродуктивной системы, диагностика, лечение и профилактика



**д.мед.н. Калугина Л.В.  
ДУ «Институт педиатрии  
акушерства и гинекологии НАМНУ»**

Папиллома  
вирусная  
инфекция

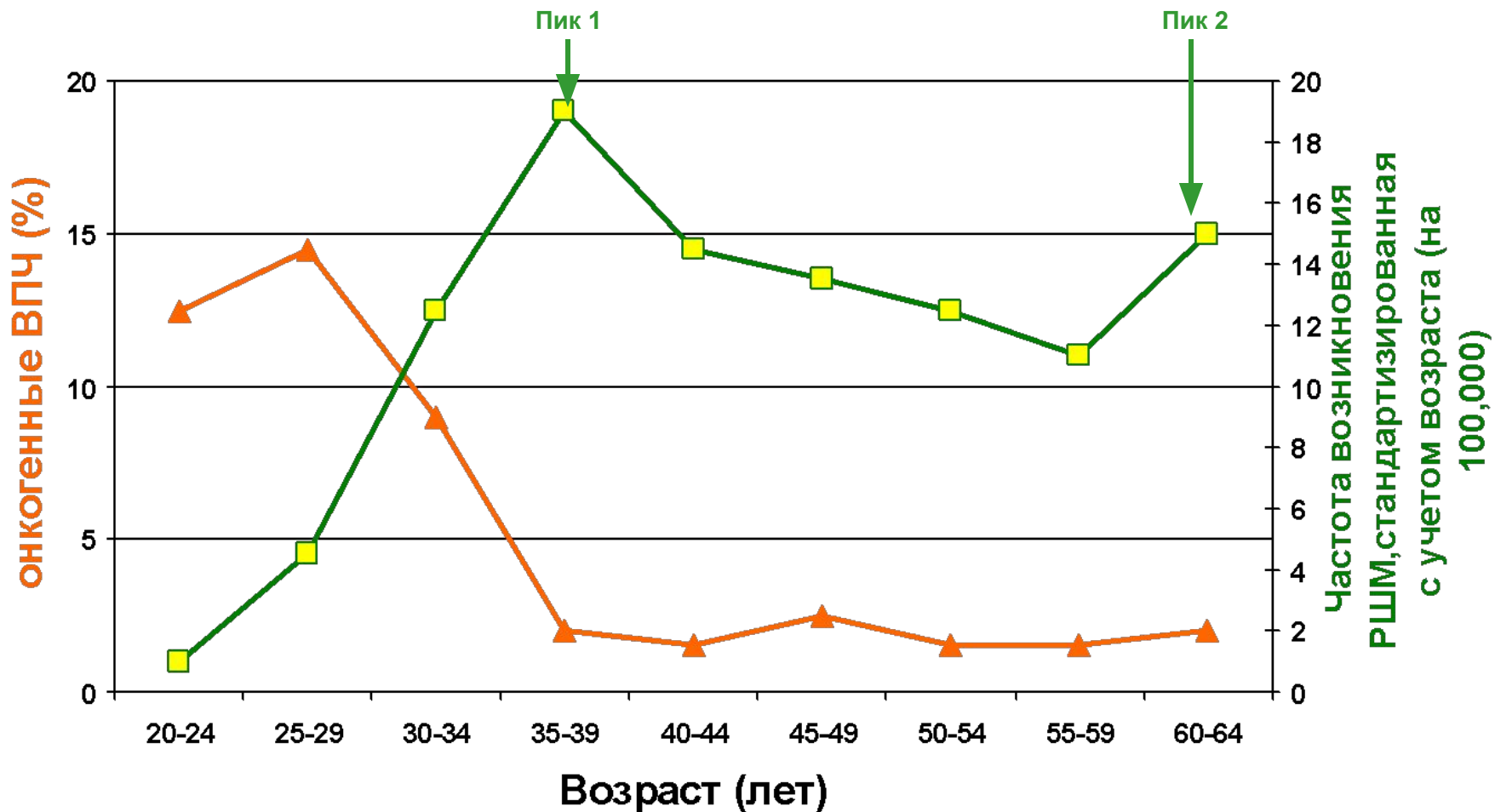
Рак шейки  
матки

- **Папилломавирусная инфекция - ведущая причина рака шейки матки**
- **При инвазивном раке в 95-100% случаев выявляется вирус папилломы человека высокого онкориска**

# Рак шейки матки

- В Европе каждые 18 минут от рака шейки матки умирает женщина (Ferlay J et al. Globocan 2002. IARC 2004).
- Каждый день в Украине от рака шейки матки умирает 6 женщин.
- Прирост заболеваемости у женщин до 35 лет в последние годы составил до 40,7%
- Ежегодно в мире выявляется около 500 000 случаев заболеваний раком шейки матки
- Качество жизни женщин с патологией шейки матки ухудшается из-за сильного эмоционального дистресса, тревожности, ухудшения физического состояния, снижения полового влечения и проблем в сексуальных отношениях.

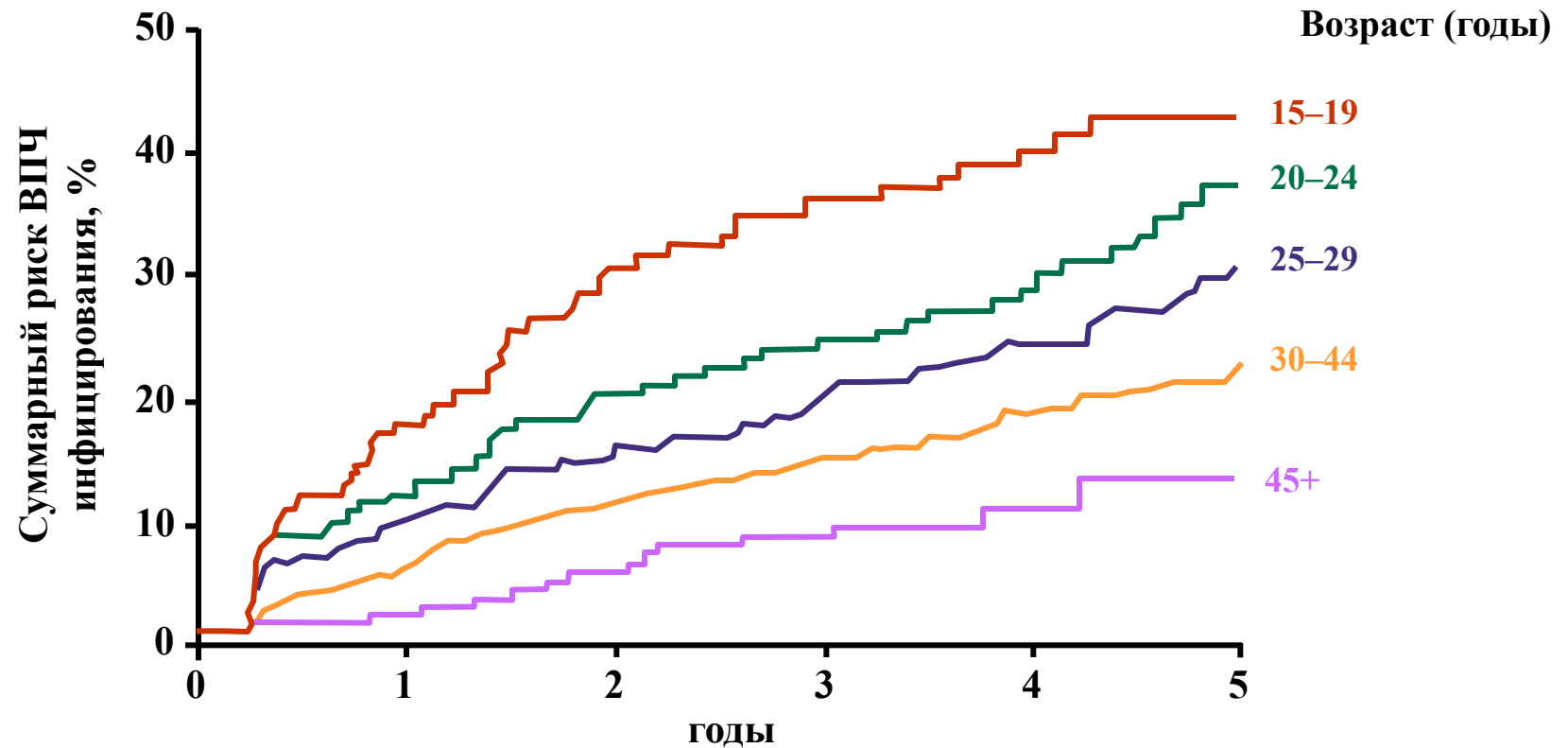
# Частота возникновения РШМ в зависимости от возраста



# Факторы риска рака шейки матки

- **Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ причина рака шейки матки<sup>1</sup>**
  - около 70% рака шейки матки связано с 16 и 18 типом ВПЧ<sup>2</sup>
  - 16 и 18 тип ВПЧ персистирует дольше низкоонкогенных типов<sup>3,4</sup>
- **Другие факторы способствующие онкогенному действию ВПЧ<sup>5,6</sup>**
  - Курение
  - Раннее начало половой жизни, более 1 полового партнера, ИППП, многорожавшие женщины, дисплазия шейки матки в анамнезе
  - Длительное применение оральных контрацептивов
  - Иммуносупрессия, ВИЧ, перенесенная трансплантация органов, длительное применение стероидов

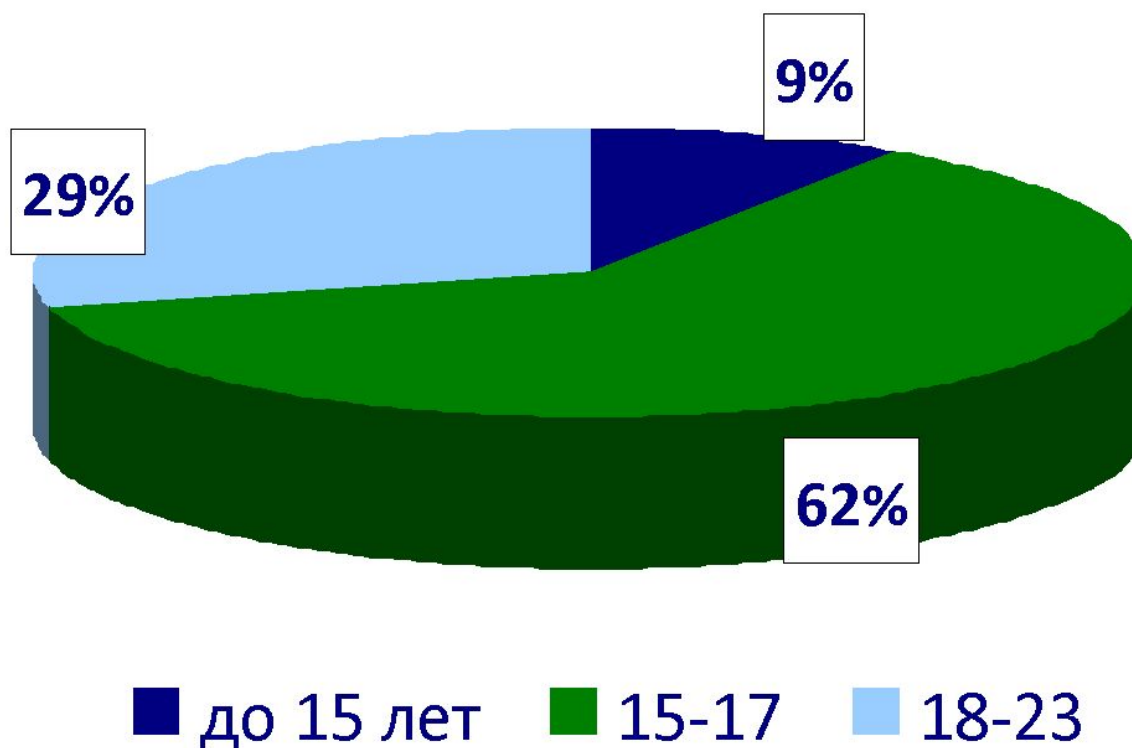
# Суммарный риск ВПЧ инфицирования в разных возрастных группах



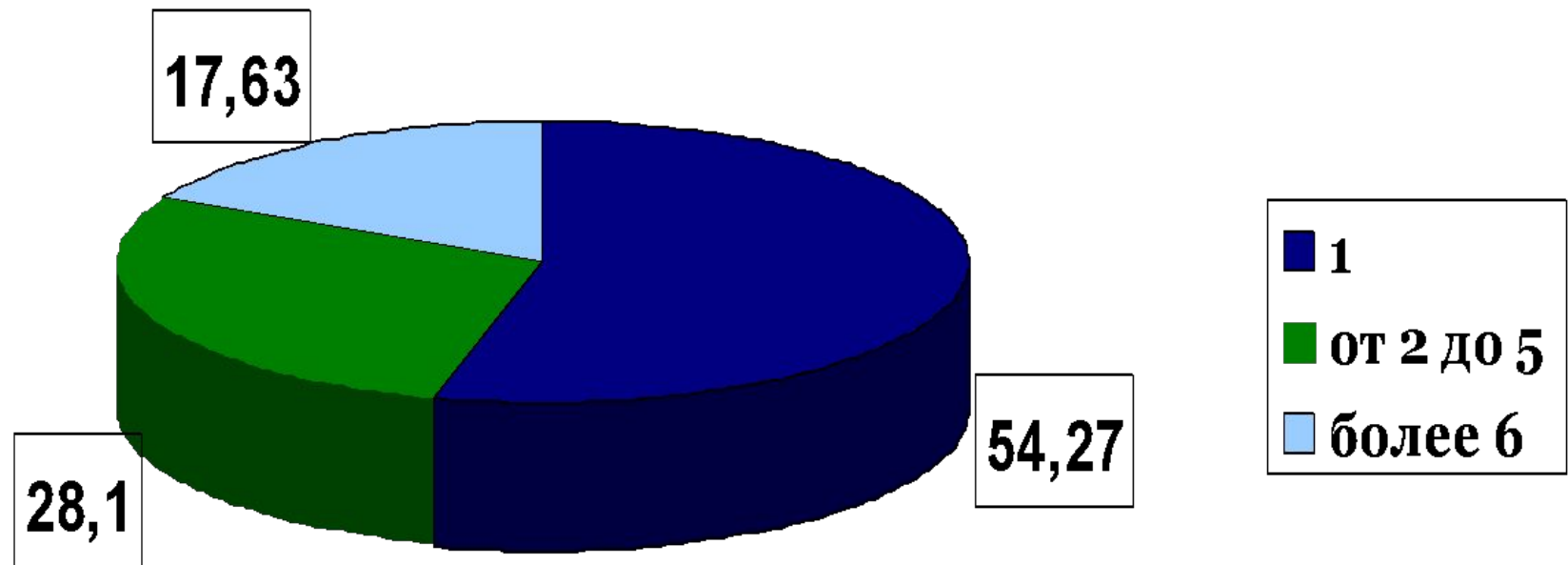
## Результаты анкетирования

*Опрошено 956 девочек 15-17 лет и девушек 18-22 лет.  
124 девочки и 582 девушки уже имели опыт половой жизни.*

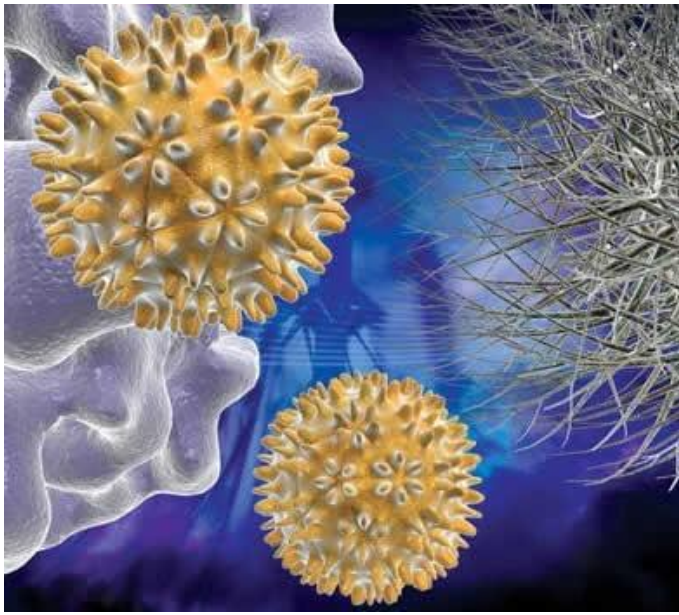
### Возраст начала половой жизни



# Количество половых партнеров (девочки-подростки)







● *Сексуальная революция  
завершилась полной победой  
вирусов.*

Патрик О'Рурк

# ЗАРАЖЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНЫМИ ВПЧ

- ВПЧ-инфекция легко передается<sup>1</sup>
  - Передача может осуществляться от кожи к коже при половом контакте, для заражения проникновение при половом акте не обязательно<sup>1</sup>
  - Использование презерватива снижает риск, но полностью не предохраняет от инфицирования ВПЧ<sup>1</sup>
- Каждый сексуально активный человек имеет риск инфицирования канцерогенными штаммами ВПЧ<sup>1-3</sup>
- Самая высокая встречаемость у женщин младше 25 лет<sup>3</sup>
- Риск возрастает с первого сексуального опыта<sup>2</sup>

# Штаммы ВПЧ: канцерогенные и с низким канцерогенным риском

- Около 40 штаммов ВПЧ могут поражать слизистую половых путей  
Приблизительно 15 типов считаются канцерогенными
- **Канцерогенные** ВПЧ вызывают 99,7% всех случаев рака шейки матки.
  - В Европе\* причиной **71,5% случаев рака шейки матки** являются **16 и 18 штаммы**
  - Другие канцерогенные типы (в порядке снижения встречаемости) - это 33, 31, 45, 56, 35 и 52\*
- Штаммы с низким канцерогенным риском вызывают доброкачественные генитальные кондиломы и обычно не приводят к раку шейки матки
  - Причиной 90% остроконечных кондилом являются ВПЧ 6 и 11 типа

\*Данные по Европе и Северной Америке

# Генетика и строение ВПЧ

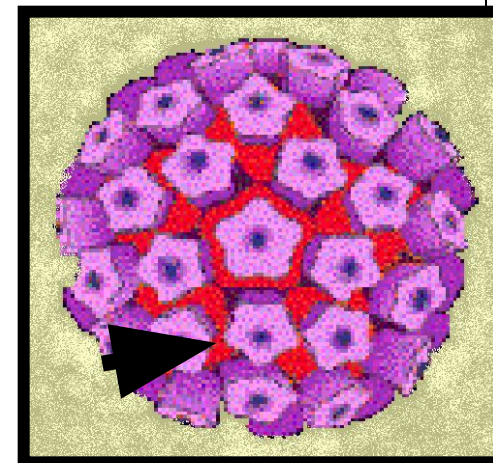
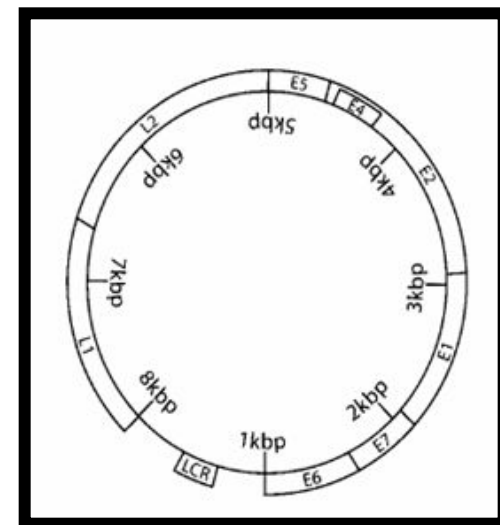
- Геном ВПЧ - одна кольцевая молекула, состоящая из двойной цепочки ДНК<sup>1</sup>

- **E6:** онкоген – инактивирует p53 (отвечающий за супрессию опухолей/репарацию ДНК)

- **E7:** онкоген – связывается с pRb (отвечает за ингибирование транскрипции генов)

- **L1:** главный вирусный капсидный протеин – обладает иммуногенными свойствами

- **L2:** второстепенный вирусный капсидный протеин – обладает иммуногенными свойствами



Пентамер L1

55нм



# Прогрессирование или разрешение ВПЧ инфекции

- До 50–80 % женщин в течение своей жизни будут инфицированы ВПЧ<sup>1,2,3</sup>

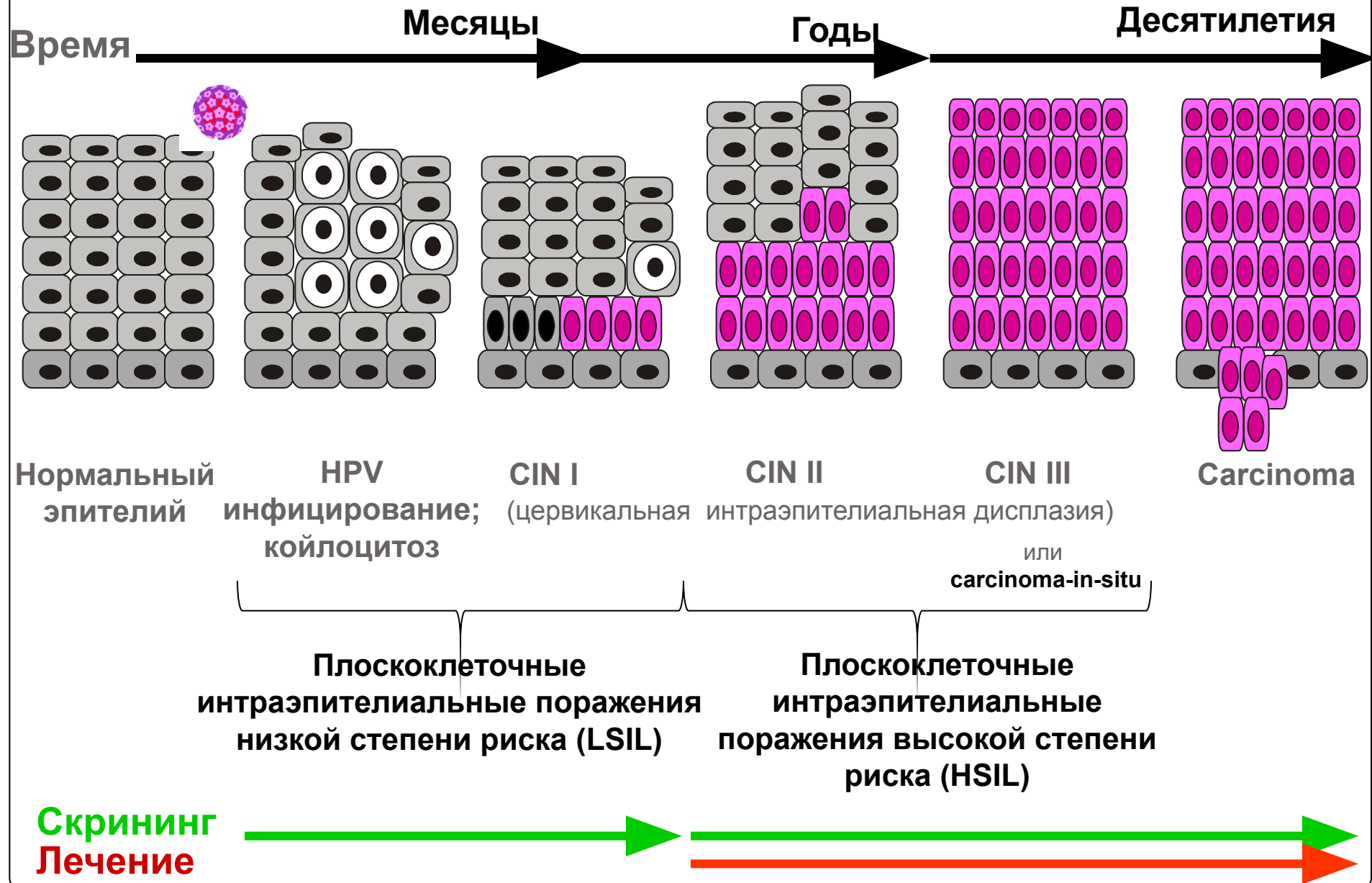
- До 50 % из них – онкогенные штаммы ВПЧ<sup>3,4</sup>

- не у каждой женщины возникнут патологические клеточные изменения

- Большинство (более 80%) инфекций, вызванных ВПЧ, являются транзиторными, протекают бессимптомно и разрешаются спонтанно<sup>2,5–7</sup>

- Внедрение инфекции происходит вследствие микроповреждений в зоне трансформации

# Прогрессирование заболевания



# КЛАССИФИКАЦИЯ ВПЧ - АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА

остроконечные,  
опухолевидные,  
папуловидные кондиломы

## СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА

плоские  
маловыраженные  
Инвертирующие кондиломы  
кондиломатозный вагинит\цервицит

## ЛАТЕНТНАЯ ФОРМА

(Бессимптомное вирусоносительство)

## ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

CIN I, CIN II, CIN III

## РАК ШЕЙКИ МАТКИ

# МКБ-10

## Класс XIV (Болезни мочеполовой системы, № 00–99)

[Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: Десятый пересмотр: Пер. с англ. ВОЗ.- Женева, 1995. – Т. 1 (ч. 2).- Класс XIV, блоки (N 80–N 98).- С. 36.]

**Воспалительные заболевания шейки матки : цервицит, эндоцервицит, эндоцервицит с эрозией или эктропионом или без них N 72**

**Туберкулезная инфекция шейки матки N 74.0**

**Другой эндометриоз (включая шейку матки) N 80.8**

**Полип шейки матки N 84.1**

**Невоспалительная болезнь матки неуточненная - N85.9**

**Эрозия и эктропион шейки матки - N86**

**Дисплазия шейки матки - N87**

**Слабовыраженная дисплазия шейки матки - N87.0**

**Умеренная дисплазия шейки матки - N87.1**

**Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках - N87.2**

**Дисплазия шейки матки неуточненная - N87.9**

**Другие невоспалительные болезни шейки матки - N88**

**Лейкоплакия шейки матки - N88.0**

**Старый разрыв шейки матки - N88.1**

**Стриктурa и стеноз шейки матки - N88.2**

**Недостаточность шейки матки - N88.3**

**Гипертрофическое удлинение шейки матки - N88.4**

**Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки - N88.8**

**Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная - N88.9**



# Цитологическая классификация дисплазий по Richart (1968)

«Цервикальная интраэпителиальная неоплазия»

(CIN) распределяется:

CIN I - слабая дисплазия

CIN II - умеренная дисплазия

CIN III - тяжелая дисплазия и преинвазивный рак

**«Рак шейки матки полностью  
предотвратимое заболевание,  
если оно выявлено на стадии  
предрака или ранней стадии рака»**

**Резолюция Всемирного Конгресса по патологии шейки матки и  
кольпоскопии Австралия ,1990.**

# Стратегия предупреждения РШМ

**Первичная профилактика**

**Вторичная профилактика**

**Вакцинопрофилактика**

**+**

**Скрининг**

**Рак шейки матки**



## **Рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), Американское общество рака (ACS), 2009**

- Рарр-тест (цитология) как скрининг- тест через 3 года после начала половой жизни, или после 21 года;
- Проведение исследования каждые 3 года;
- ВПЧ тестирование после 30 лет.

## **Рекомендации Евросоюза**

- Рарр-тест (цитология) как скрининг- тест;
- Начало скрининга между 20 и 30 годами;
- Верхняя граница возраста – 60 лет;
- Интервал между исследованиями 3-5 лет

## Значение цервикального скрининга

- Программы скрининга, в тех странах, где они существуют, позволяют выявить патологически измененные и предраковые клетки эпителия шейки матки<sup>1</sup>

- Но они не предотвращает возникновения основной причины патологии шейки матки, т.е. персистирующей ВПЧ инфекции, вызванной онкогенными типами вируса<sup>1</sup>

- Патологические изменения, выявленные в результате скрининга, подлежат регулярному наблюдению и, при необходимости, лечению до того, как они переросли в РШМ

- Риск возникновения РШМ почти в 5 раз выше у женщин, которые не проходят регулярный скрининг<sup>2</sup>

- Посещение врача для проведения скрининга дает возможность для интегрирования вакцинации с существующими программами скрининга

1. Sankaranarayanan R et al. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 89 Suppl 2: S4–12;

2. National Cancer Institute. *Screening for cervical cancer*. 2005.

# Диагностика заболеваний шейки матки

- Метод простой визуализации
- Кольпоскопия
- Цитологическое исследование
- ДНК-исследование ВПЧ –инфекции
- Иммуногистохимический метод
- Биопсия шейки матки
- Оптикоэлектрические методы

# Визуальные неинвазивные методы исследования

- **Метод простой визуализации**

Использование 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя при осмотре шейки в зеркалах позволяет выявить участки ацетобелого и йоднегативного эпителия при первичном осмотре.

- **Кольпоскопия**

Простая и расширенная кольпоскопия с использованием кольпоскопов с 10-15 кратным увеличением дает возможность с большой точностью выявить участки предопухолевых поражений шейки матки и прицельно взять биопсию. При этом замечена четкая зависимость между выраженностью кольпоскопических изменений и степенью тяжести дисплазии.

# Цитологическое исследование

## ● Рарр-мазок

Точность цитологического исследования на сегодняшний день для ВПЧ-инфекции не превышает 15%.

Чувствительность метода может варьировать от 60 до 95 %

**Наиболее специфической клеткой для ПВИ считаются койлоциты, образующиеся в тканях в результате цитопатического эффекта ВПЧ .**

## ● Требуются дополнительные методы исследования

Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M. et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. – Int J Gynaecol Obstet. – 2005 May;89 – Suppl 2:S4-S12.

WHO/Comprehensive Cervical cancer Control A guide to essential practice . B003 2006)



# ДНК-исследование ВПЧ-инфекции

- **Качественный метод полимеразной цепной реакции с генотипированием позволяет выявить наличие ДНК вируса папилломы человека определенного типа в эпителиальных клетках.**

# Клиническое значение типирования ВПЧ

- Разницы в течении ВПЧ-инфекции, вызываемой любым из 13 типов вируса высокого онкориска не определена.
- Клиническая тактика в отношении женщин с любым из онкогенных типов ВПЧ совершенно одинакова. Поэтому определение всей группы вирусов для практики является предпочтительным.
- Типирование ВПЧ имеет значение для эпидемиологических исследований, а для клиники важно дифференцировать типы **высокого и низкого** риска развития рака.

# ВПЧ Digene-Тест® или ПЦР в реальном времени:

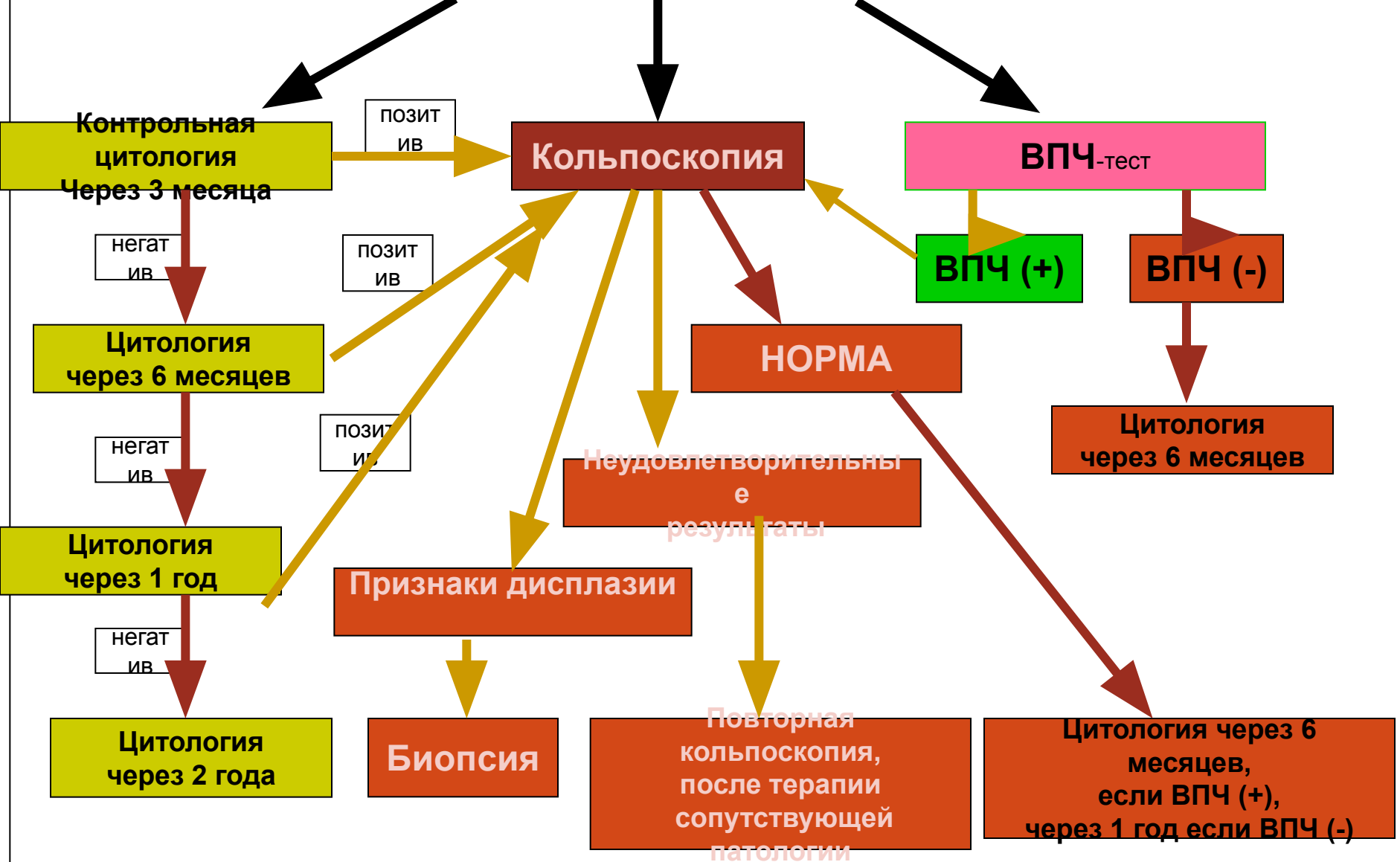
- Количественное определение 18 типов ВПЧ в цервикальных образцах с помощью высокоточной технологии
- С помощью теста можно определить две основные группы ВПЧ:
  - ВПЧ низкого риска 6/11/42/43/44
  - ВПЧ высокого риска  
16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68
- Определяет клинически значимый уровень вирусной нагрузки
  - 1 пг/мл = 100 000 геномов/мл, приблизительно 5 000 геномов/в образце

# Определение границ нормы и патологии при ПВИ

Вирусная нагрузка (число вирусов в образце)	Нормальная цитология	Патологическая цитология
$1 \cdot 10^7$		
$1 \cdot 10^6$	 <p>наличие CIN (ВПЧ-Digene тест)</p>	 <p>прогрессия CIN</p>
$1 \cdot 10^5$		
$1 \cdot 10^4$		
$1 \cdot 10^3$	 <p>отсутствие CIN</p>	 <p>регрессия CIN</p>
100		
10		

**клинически недостоверно!**

**Цитология LSIL**  
(Цервикальная интраэпителиальные поражения низкой степени или наличие признаков ПВИ и CIN I)



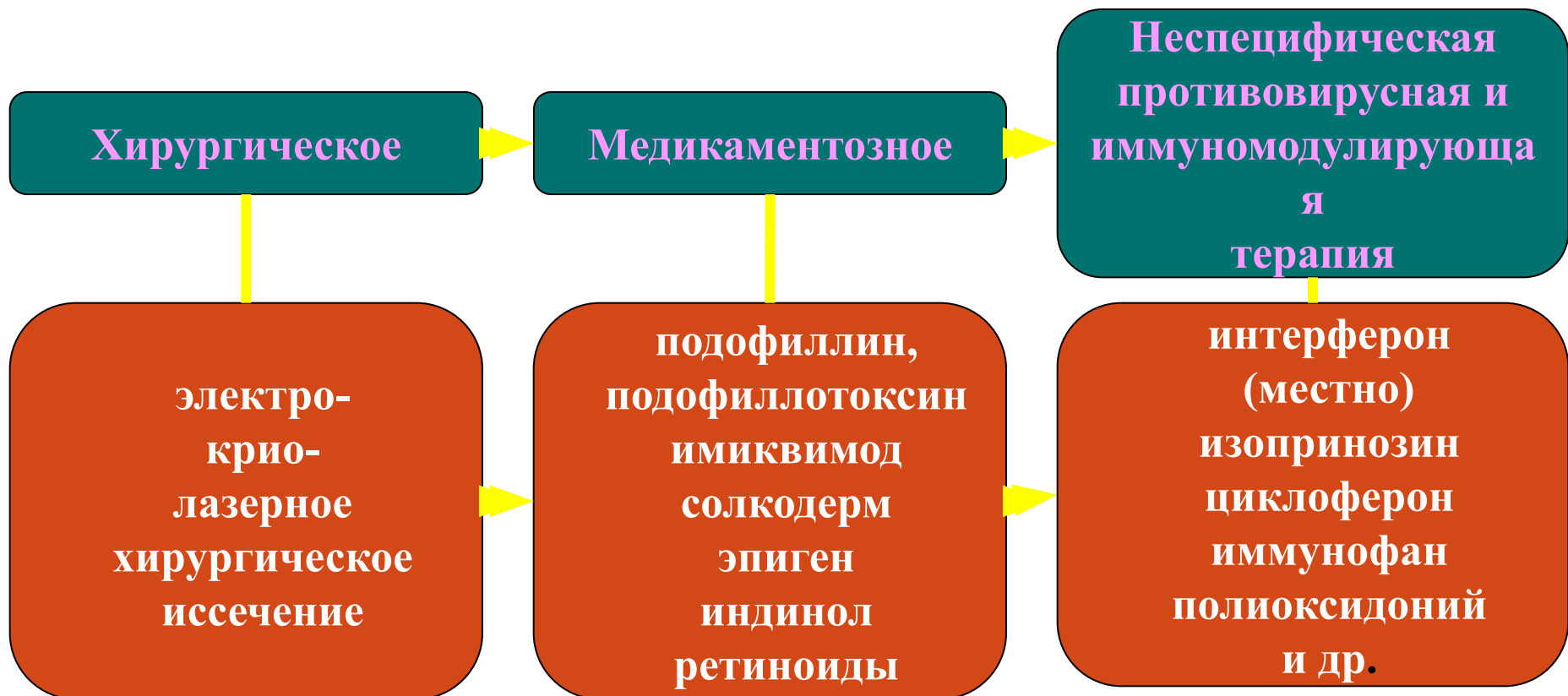
## **Активное ведение женщин с CIN 1 рекомендуется в следующих случаях:**

- Неудовлетворительная кольпоскопия
- Обширные повреждения
- Длительность течения CIN 1 (> 18 месяцев)
- Женщины, старше 35 лет
- Невозможность дальнейшего наблюдения

# Этапность лечения фоновых заболеваний шейки матки

<b>I этап</b> <i>подготовительный</i>	<b>Терапия воспалительных заболеваний, дисгормональных нарушений</b>
<b>II этап</b> <i>непосредственно лечение</i>	<b>ликвидация патологического очага: химическая коагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация, электрокоагуляция, электроконизация</b>
<b>III этап</b>	<b>Послеоперационная реабилитация: восстановление многослойного плоского эпителия восстановление гормонального гомеостаза</b>

# Лечение папилломавирусной инфекции гениталий



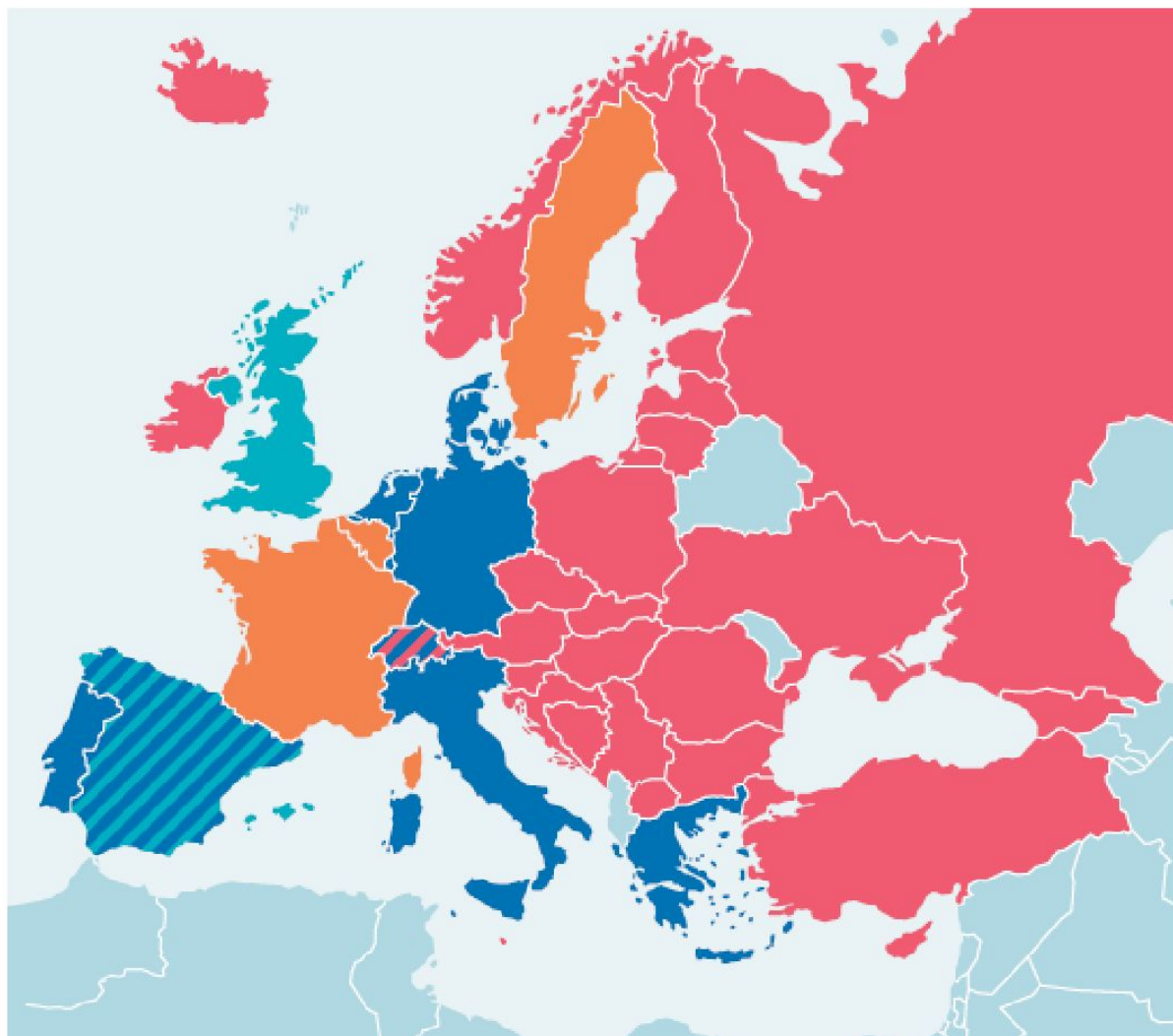
(Ежегодный международный справочник «Доказательная медицина», 3, 2005)



# Основные показания к иммунотерапии ПВИ - рецидивлирующие формы, распространенный процесс

- Интерфероны
- Индукторы ИФН
- Синтетические иммуномодуляторы
- Эндогенные цитокины
- Озонотерапия
- Витаминотерапия
- Другие

# HPV Вакцины: новые горизонты в профилактике рака шейки матки



- Программа школьной вакцинации
- Программа вакцинации по желанию за счет бюджета
- Программа вакцинации по желанию с частичной компенсацией
- Программа вакцинации по желанию за счет пациентов

# Политика и практика вакцинации против рака шейки матки в странах Европы

Страна	Национальные Рекомендации	
Великобритания	10\2007	Программа школьной вакцинации
Франция	03\2007	Программа вакцинации по желанию с компенсацией 65% стоимости за государственные средства
Германия	03\2007	Программа вакцинации по желанию за счет средств страховых компаний
Польша		Вакцинация включена в календарь прививок за счет пациентов
Латвия		Министерство Охраны Здоровья планирует публикацию Рекомендаций в 2009 г. и пилотную программу вакцинации девочек в возрасте 12 лет в 2010 г.
Белорусия	02\2008	Программа школьной вакцинации девочек в 11 лет в 2010 г.
Россия		Рекомендации по вакцинации девочек 12-13 лет созданы для Москвы и Свердловска. Программа пилотной вакцинации проведена в Москве, Якутии, Сибири и Ханты-Мансийске.
Украина		

# Состав вакцин *Cervarix*<sup>®</sup> и *Gardasil*<sup>®</sup>

## *Cervarix*<sup>®</sup>

### Антигены



HPV 16 VLPs



HPV 18 VLPs

+

### AS04 адъювант

Алюминиевая  
соль  
(Al(OH)<sub>3</sub>)

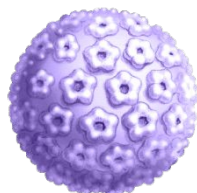
+

MPL  
Иммуностимулятор

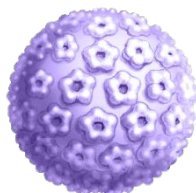
AS04-containing vaccine

## *Gardasil*<sup>®</sup>

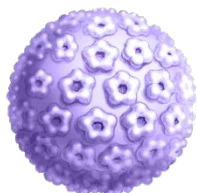
### Антигены



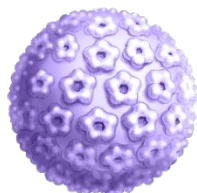
HPV 16 VLPs



HPV 18 VLPs



HPV 6 VLPs



HPV 11 VLPs

+

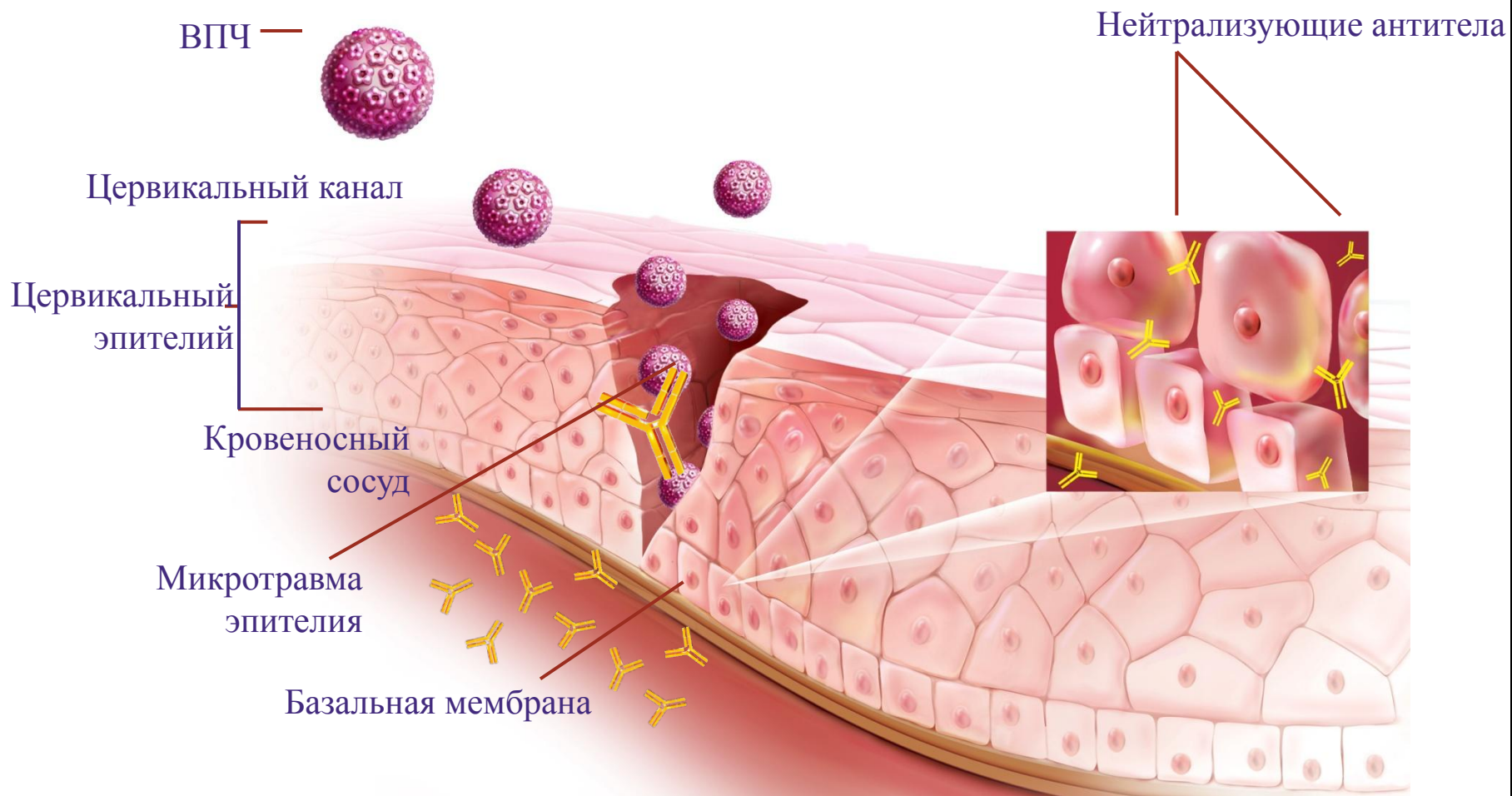
### Адъювант

Алюминиевая соль  
(аморфный алюминия  
гидроксифосфат-  
сульфат [AAHS])

AAHS-содержащая вакцина

MPL = монофосфрил липид А.

# Активная защита при вакцинации обеспечивается индукцией нейтрализующих антител и их действием на шейке



1. Stanley M. *Vaccine* 2006; **24**:S16–S22;
2. Giannini S, et al. *Vaccine* 2006; **24**:5937–5949;
3. Nardelli-Haeffliger D, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:1128–1137;
4. Poncelet S, et al. IPC 2007(poster).

# Характеристики вакцин

	ГАРДАСИЛ	ЦЕРВАРИКС
валентность	6,11,16,18	16,18
показатели	CIN,VIN,VAIN,PIN,ЕК,РНР V	CIN,РНРV
адьюванты	<b>Соль алюминия (аморфный гидроксифосфат/ сульфат алюминия [ААHS])</b>	<b>AS04</b>
период	9,5	7.3
схема	1,2,6	1,1,6
Уровень антител	ниже	выше
Локальный иммунитет	нет	да
объекты	Женский мужской	Женский пол

# HPV-010 дизайн исследования

- Фаза IIIb
  - Слепое, рандомизированное (1:1) исследование
- Исследуемая популяция
  - Здоровые женщины 18–45 лет
  - N = 1106
  - Стратификация: 18–26 лет / 27–35 лет / 36–45 лет
- Две терапевтические группы
  - *Cervarix*<sup>®</sup> (вакцина HPV 16/18 L1 с AS04 адъювантом)
  - *Gardasil*<sup>®</sup> (вакцина HPV 6,11,16,18 L1 с AAS адъювантом)
- Вакцинация
  - Три дозы в соответствии с графиком вакцинации
- Оценка иммуногенности и безопасности
  - Заключительный анализ: через 1 месяц после завершения полного курса вакцинации, состоящего из трех доз (M7)
  - Дальнейшее наблюдение до 48 месяцев после введения последней дозы
  - Мониторинг безопасности в течение всего исследования

## Вывод: иммуногенность на фоне применения вакцины *Cervarix*<sup>®</sup>

- *Cervarix*<sup>®</sup> индуцировал длительное существование высоких уровней защитных антител против ВПЧ 16 и 18 типа, в несколько раз превышающих уровни после естественного инфицирования, в течение до 7.3 лет (Фаза IIb)
- На фоне применения вакцины *Cervarix*<sup>®</sup> сывороточные уровни антител против ВПЧ 16 и 18 типов коррелировали с уровнями антител в цервикагинальных секретах (Фаза III)
- Иммуногенность вакцины *Cervarix*<sup>®</sup> была сопоставима у женщин возрастом 10–14 лет, 15–25 лет и >25 лет (ВПЧ 16 и 18) (Фаза III)



## Вывод: иммуногенность на фоне применения вакцины *Gardasil*<sup>®</sup>

- *Gardasil*<sup>®</sup> индуцировал длительное существование высоких уровней защитных антител против ВПЧ 16 типа, в несколько раз превышающих уровни после естественного инфицирования, в течение до 5 лет (Фаза II)
- Уровни антител против ВПЧ 18 снижались до сопоставимого с естественным инфицированием уровня через 18 месяцев после вакцинации
- Иммуногенность против ВПЧ 16 типа на фоне применения вакцины *Gardasil*<sup>®</sup> была сопоставима у женщин возрастом 16–23 лет и 24–45 лет (Фаза III)
- Иммуногенность против ВПЧ 18 типа на фоне применения вакцины *Gardasil*<sup>®</sup> снижалась с возрастом у женщин 16–45 лет (Фаза III)

## Церварикс™ хорошо переносится

### Данные по безопасности вакцины<sup>1</sup>:

- Основная поствакцинальная реакция – в месте инъекции (боль, покраснение и отек)
- Частота развития побочных явлений, включая и клинически значащие состояния, сравнимы с плацебо<sup>2</sup>

1. Paavonen J *et al. Lancet* 2007; **369**: 2161–2170.

2. Paavonen J *et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract O-29,06)*, 2009.

# Церварикс™: ВЫВОДЫ

- **98%** эффективность против ЦИН 2+, связанных с ВПЧ 16\18
- **100%** эффективность перекрестной защиты против ЦИН 2+, ассоциированных с невакцинными типами ВПЧ 31/45
- Приемлемый профиль безопасности

# Основные группы для вакцинации

- Девочки 11-13 лет - наиболее перспективно
- Подростки и женщины 13 -25 лет – за счет семьи и различных программ
- Женщины старше 25 лет – индивидуальная вакцинация

# Вакцинация у женщин с патологией шейки матки

- Если есть показания для лечения – предпочтительно сначала лечение
- После лечения патологии ШМ – да, эффективность зависит от типа ВПЧ
- Мазки типа ASCUS –да, но тщательно наблюдать
- HSIL, РШМ – сначала лечение
- ВПЧ тест не обязателен
- Консультирование

**“Все, что может рука твоя  
делать,  
по силам делай”**

Экклезиаст, Гл.9:10

