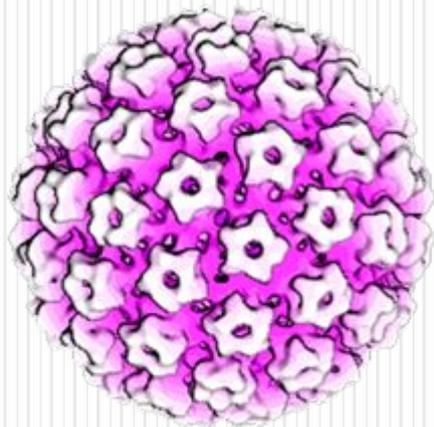


Вирус папилломы человека и патология репродуктивной системы, диагностика, лечение и профилактика



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

Папиллома
вирусная
инфекция

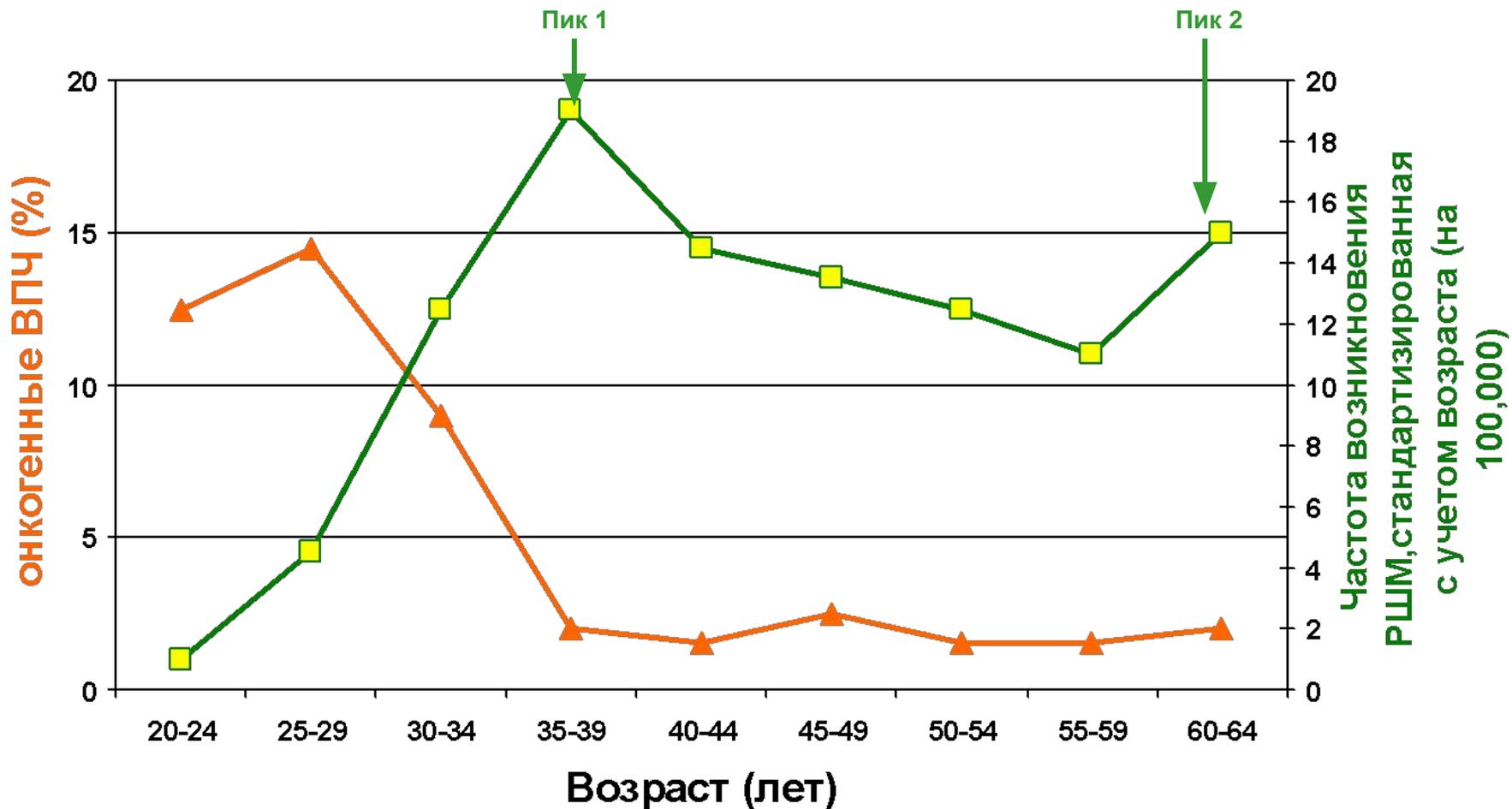
Рак шейки
матки

- **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.

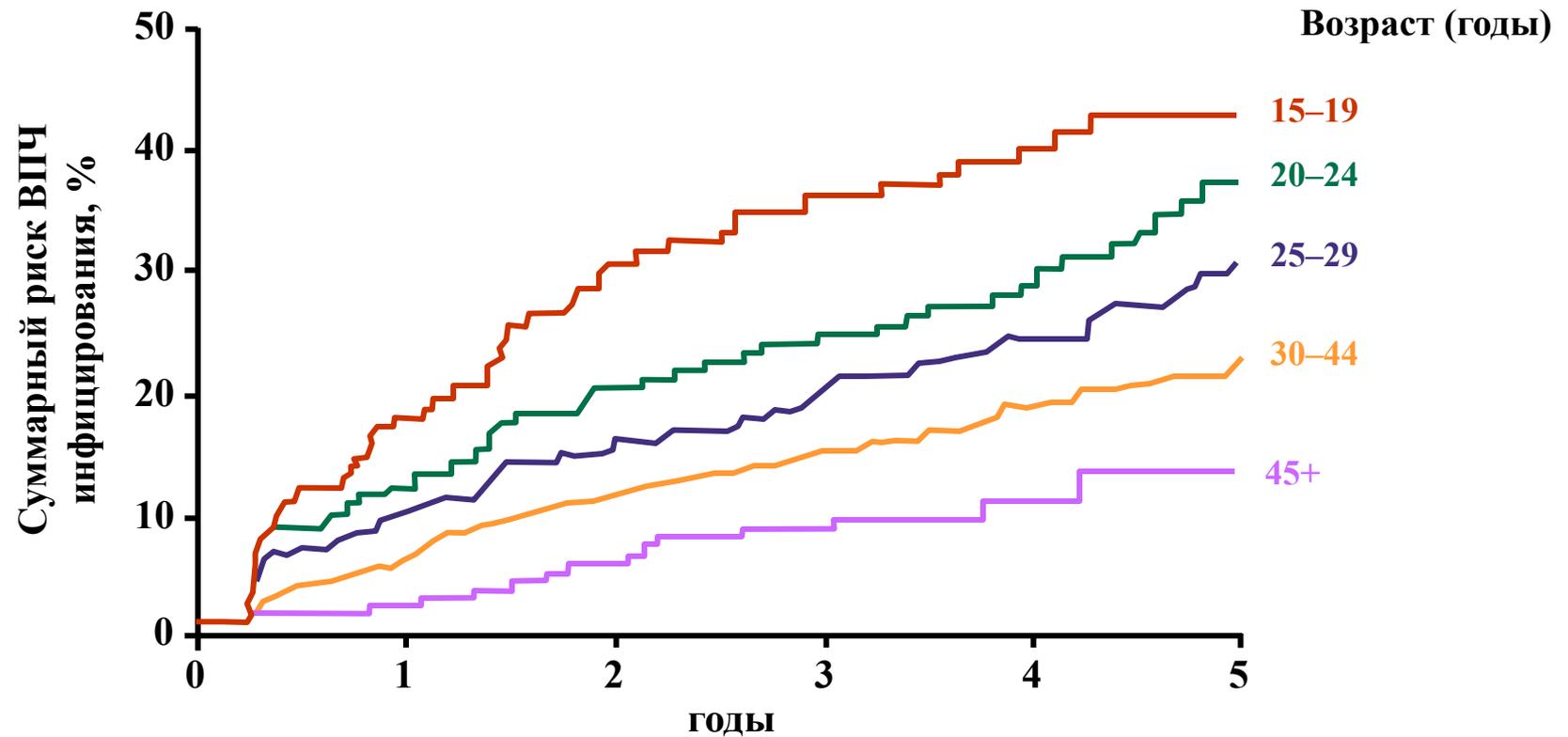
Частота возникновения РШМ в зависимости от возраста



Факторы риска рака шейки матки

- **Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ причина рака шейки матки¹**
 - около 70% рака шейки матки связано с 16 и 18 типом ВПЧ²
 - 16 и 18 тип ВПЧ персистирует дольше низкоонкогенных типов^{3,4}
- **Другие факторы способствующие онкогенному действию ВПЧ^{5,6}**
 - 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

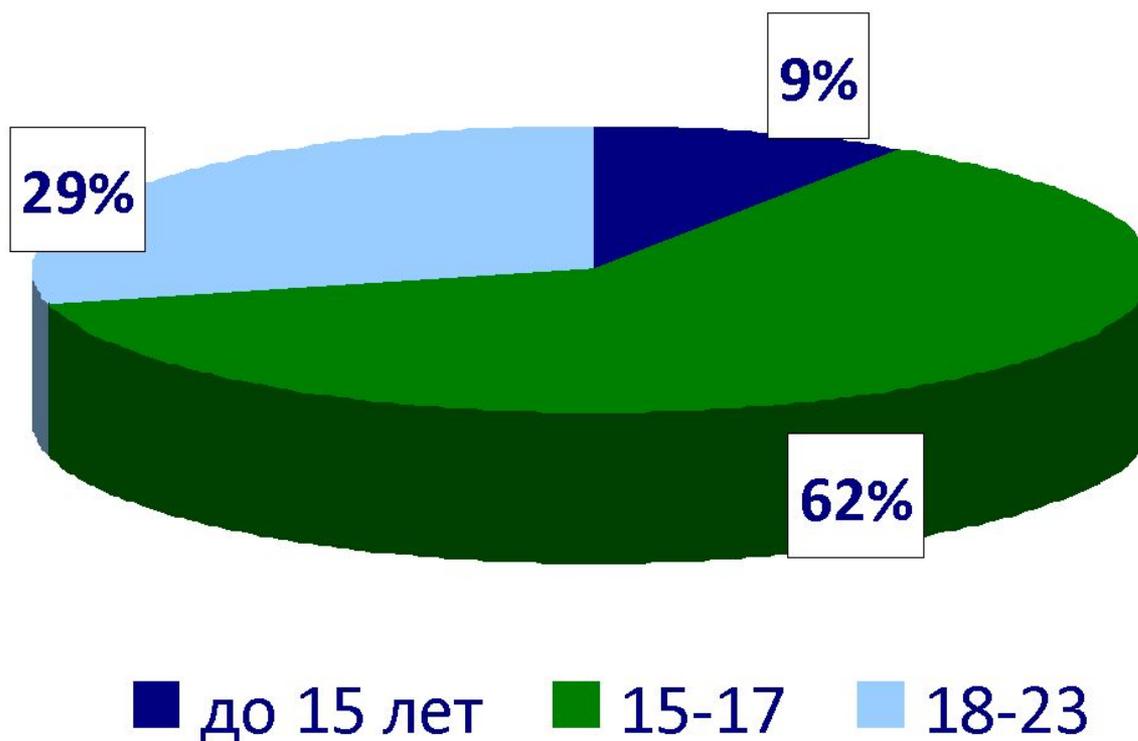
Суммарный риск ВПЧ инфицирования в разных возрастных группах



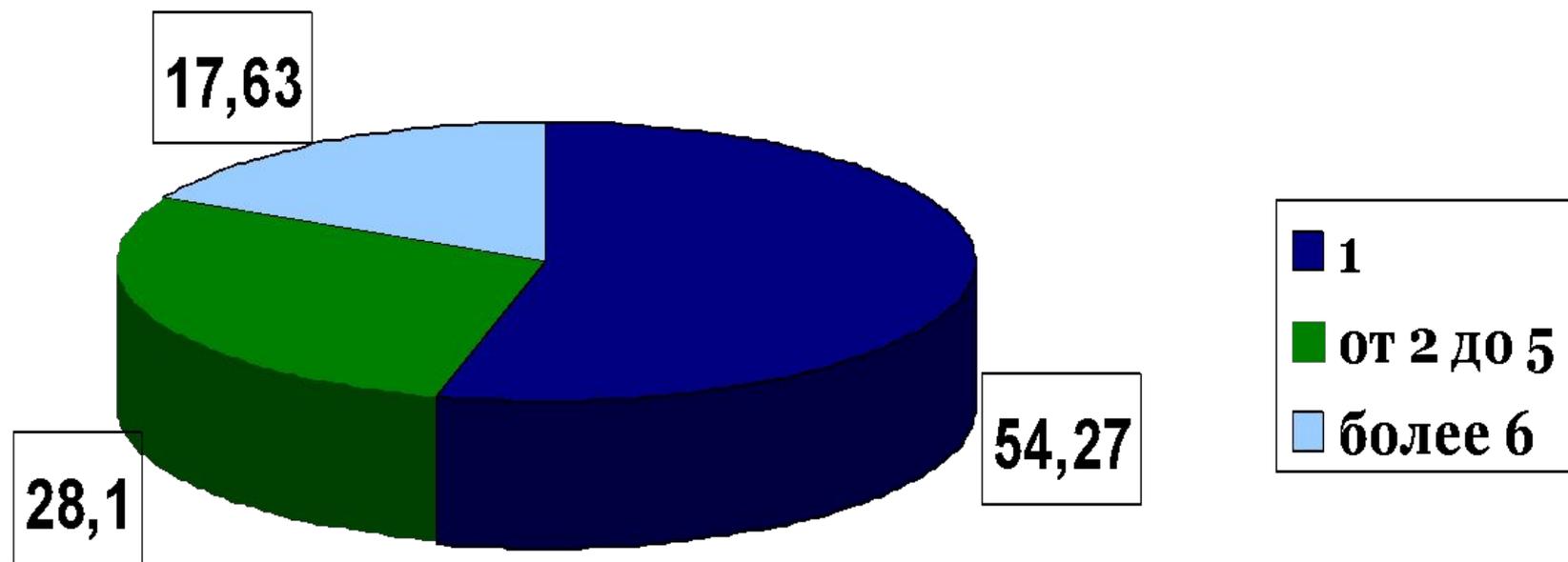
Результаты анкетирования

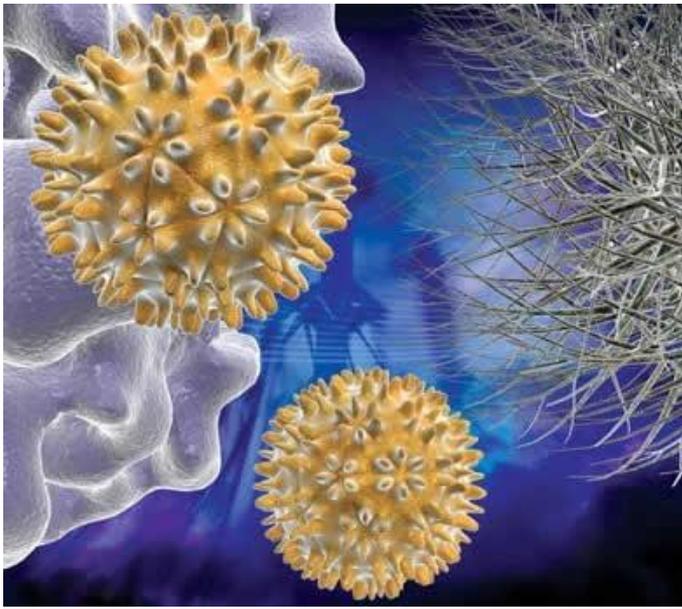
*Опрошено 956 девочек 15-17 лет и девушек 18-22 лет.
124 девочки и 582 девушки уже имели опыт половой жизни.*

Возраст начала половой жизни



Количество половых партнеров (девочки-подростки)





● *Сексуальная революция
завершилась полной победой
вирусов.*

Патрик О'Рурк

ЗАРАЖЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНЫМИ ВПЧ

- ВПЧ-инфекция легко передается¹
 - Передача может осуществляться от кожи к коже при половом контакте, для заражения проникновение при половом акте не обязательно¹
 - Использование презерватива снижает риск, но полностью не предохраняет от инфицирования ВПЧ¹
- Каждый сексуально активный человек имеет риск инфицирования канцерогенными штаммами ВПЧ¹⁻³
- Самая высокая встречаемость у женщин младше 25 лет³
- Риск возрастает с первого сексуального опыта²

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

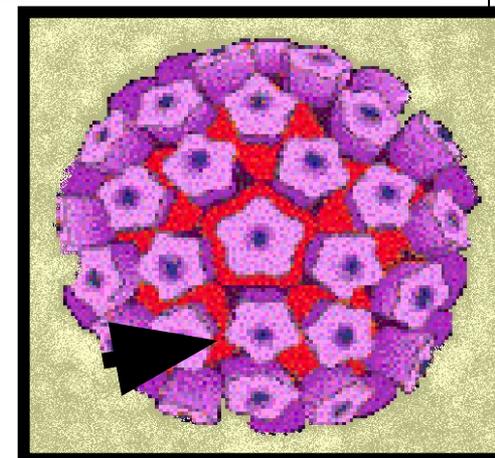
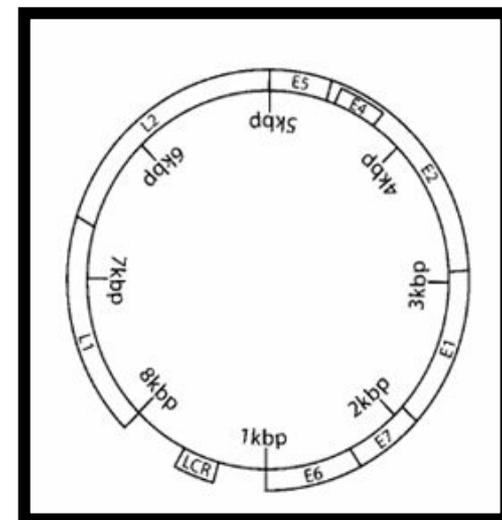
- Геном ВПЧ - одна кольцевая молекула, состоящая из двойной цепочки ДНК¹

- **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^{1,2,3}

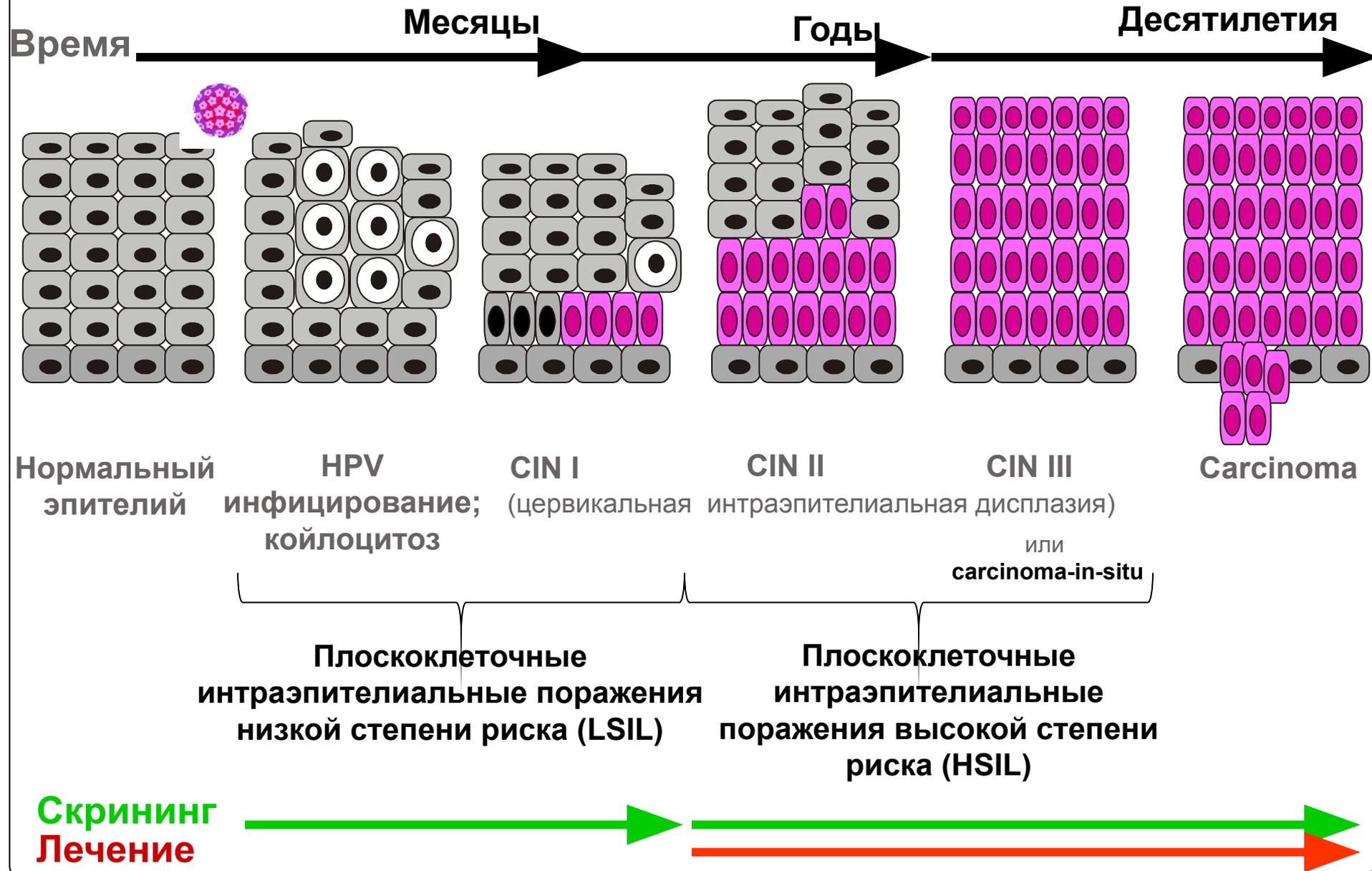
- До 50 % из них – онкогенные штаммы ВПЧ^{3,4}

- не у каждой женщины возникнут патологические клеточные изменения

- Большинство (более 80%) инфекций, вызванных ВПЧ, являются транзиторными, протекают бессимптомно и разрешаются спонтанно^{2,5–7}

- 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

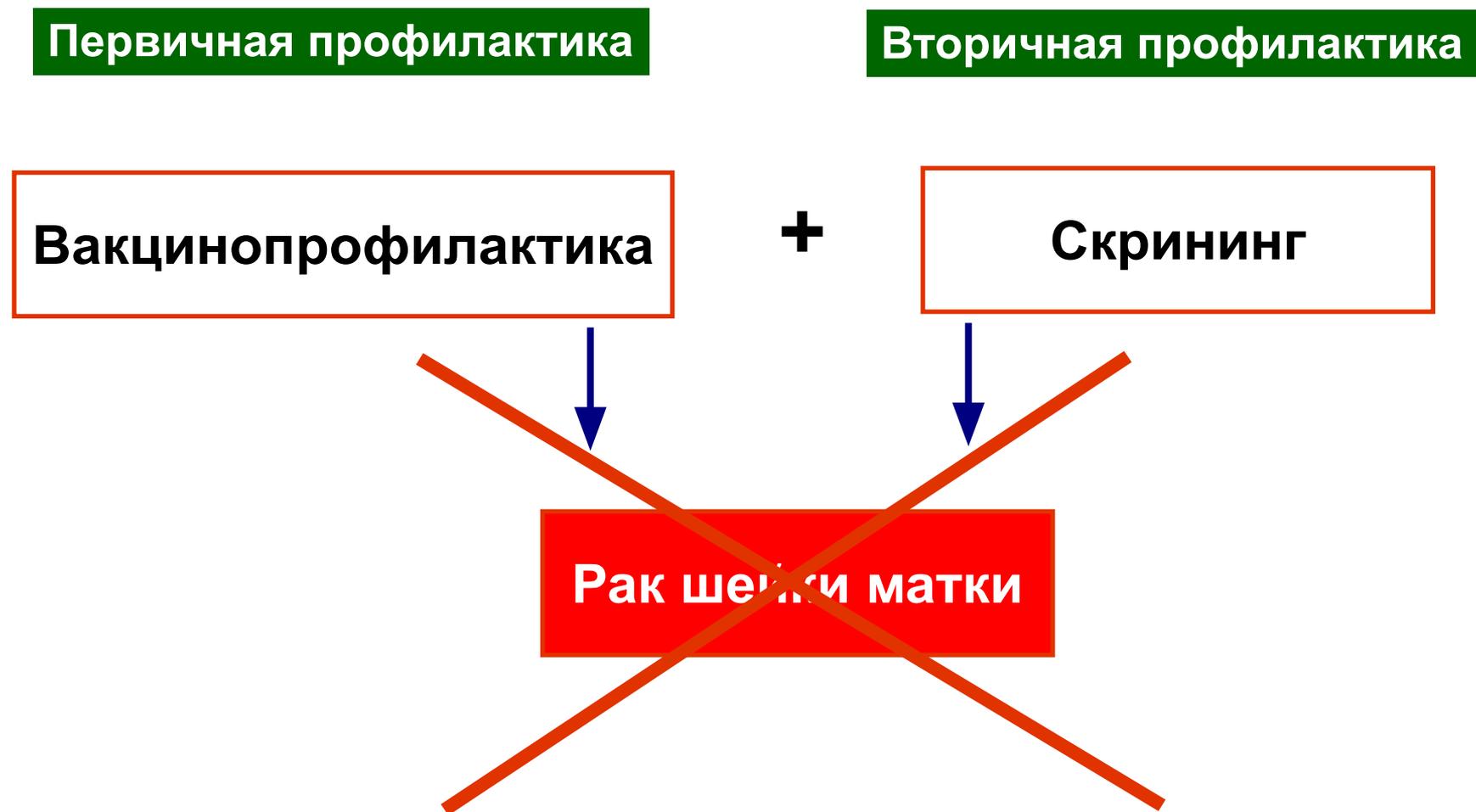
Вторичная профилактика

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 матки¹

- Но они не предотвращает возникновения основной причины патологии шейки матки, т.е. персистирующей ВПЧ инфекции, вызванной онкогенными типами вируса¹

- 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 скрининг²

- 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.**

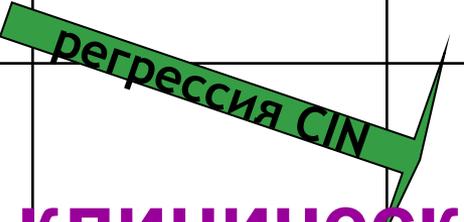
Клиническое значение типирования ВПЧ

- 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:

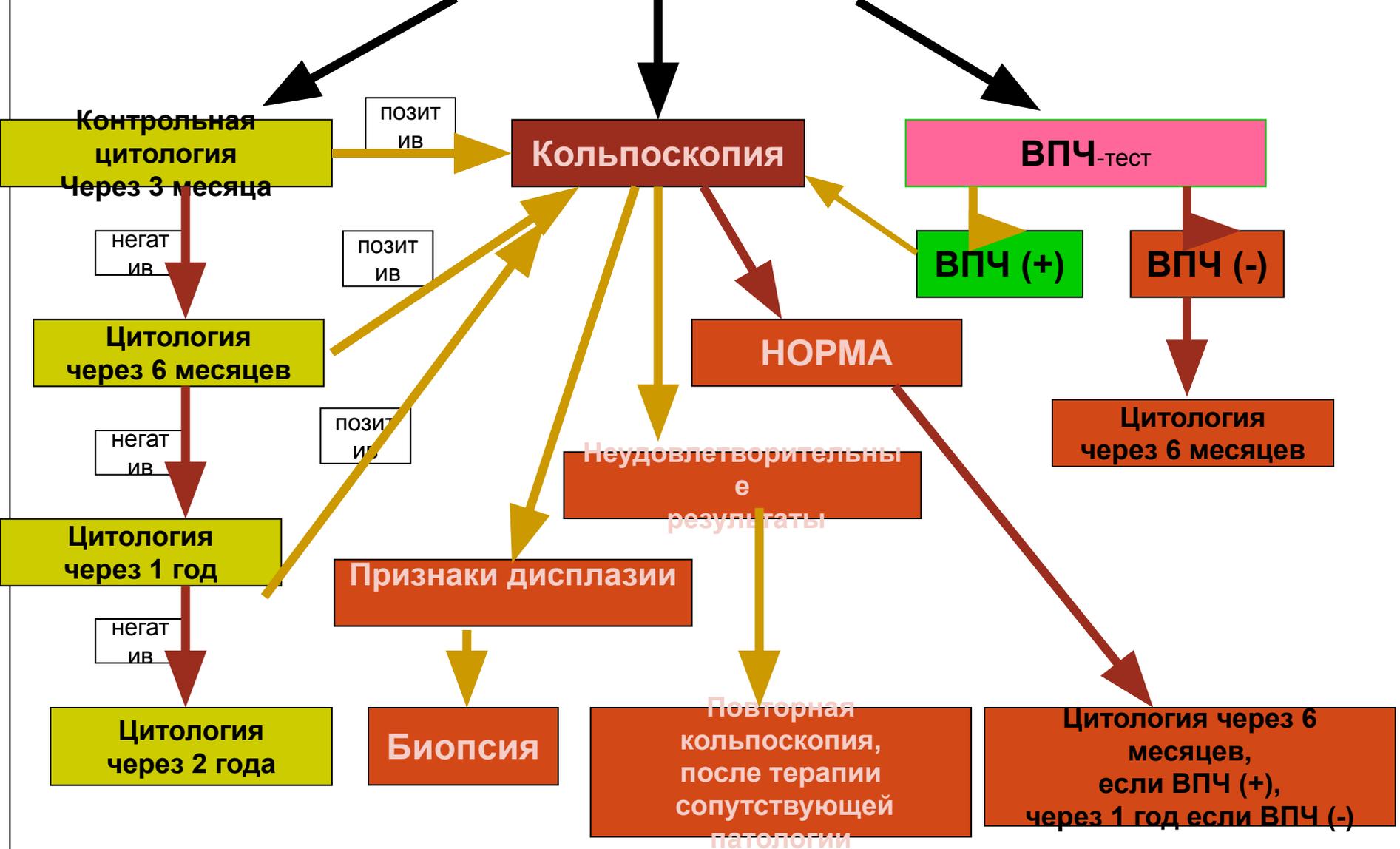
- Количественное определение 18 типов ВПЧ в цервикальных образцах с помощью высокоточной технологии
- С помощью теста можно определить две основные группы ВПЧ:
 - ВПЧ низкого риска 6/11/42/43/44
 - ВПЧ высокого риска
16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68
- Определяет клинически значимый уровень вирусной 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
недостовечно!**

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



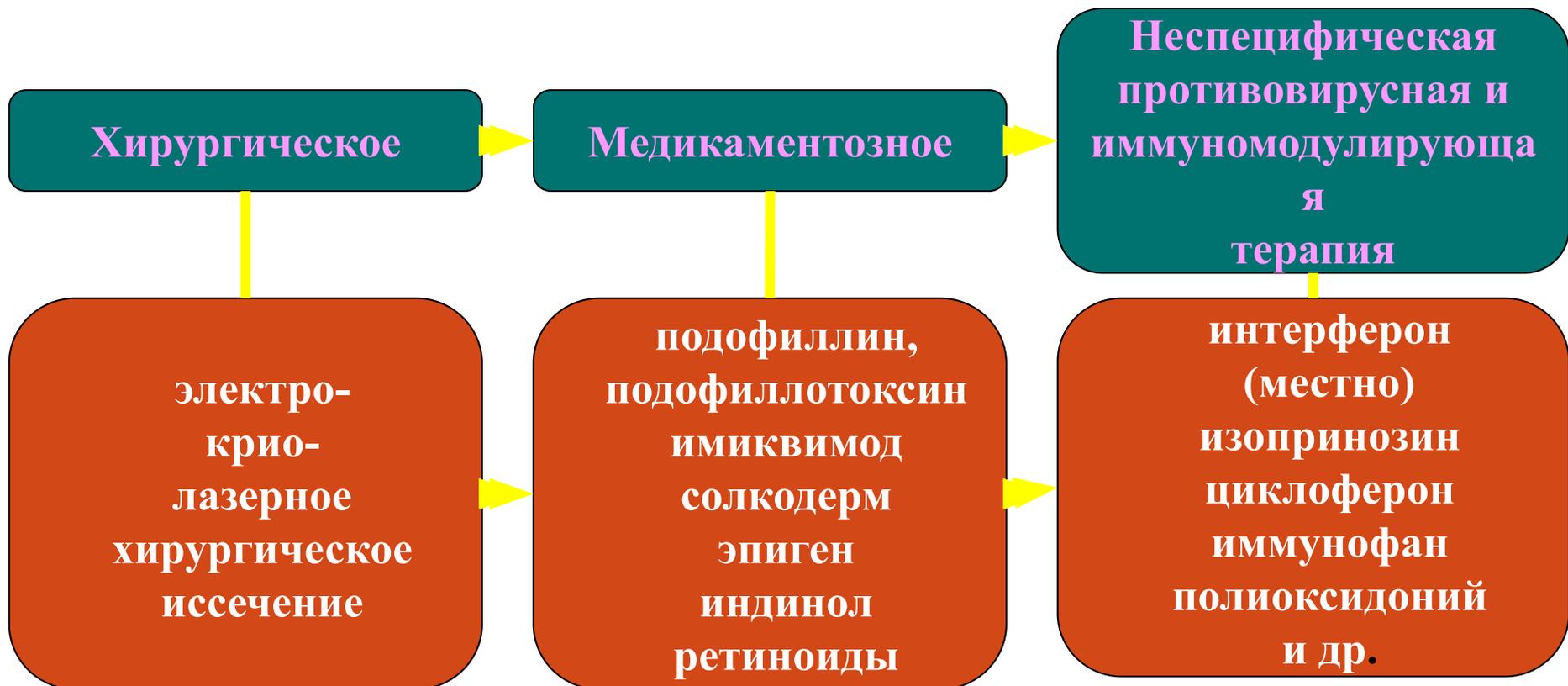
Активное ведение женщин с CIN 1 рекомендуется в следующих случаях:

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

Этапность лечения фоновых заболеваний шейки матки

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

Лечение папилломавирусной инфекции гениталий

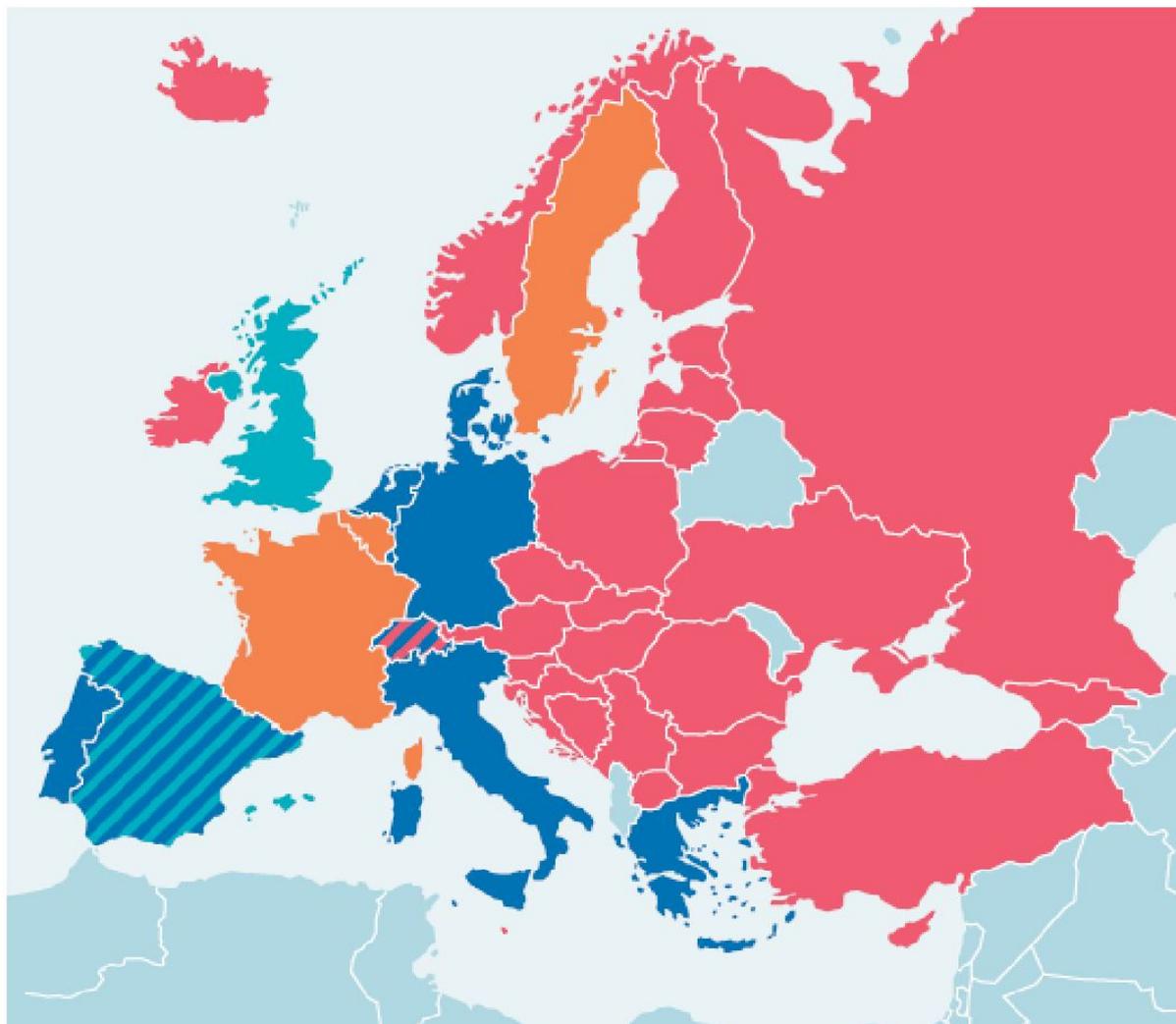


(Ежегодный международный справочник «Доказательная медицина», 3, 2005)

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*[®] и *Gardasil*[®]

Cervarix[®]

Антигены



HPV 16 VLPs



HPV 18 VLPs

+

AS04 адъювант

Алюминиевая соль
(Al(OH)₃)

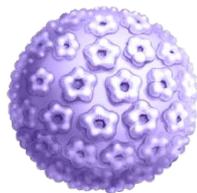
+

MPL
Иммуностимулятор

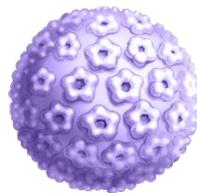
AS04-containing vaccine

Gardasil[®]

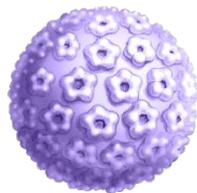
Антигены



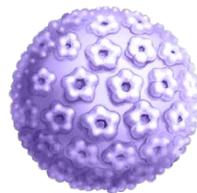
HPV 16 VLPs



HPV 18 VLPs



HPV 6 VLPs



HPV 11 VLPs

+

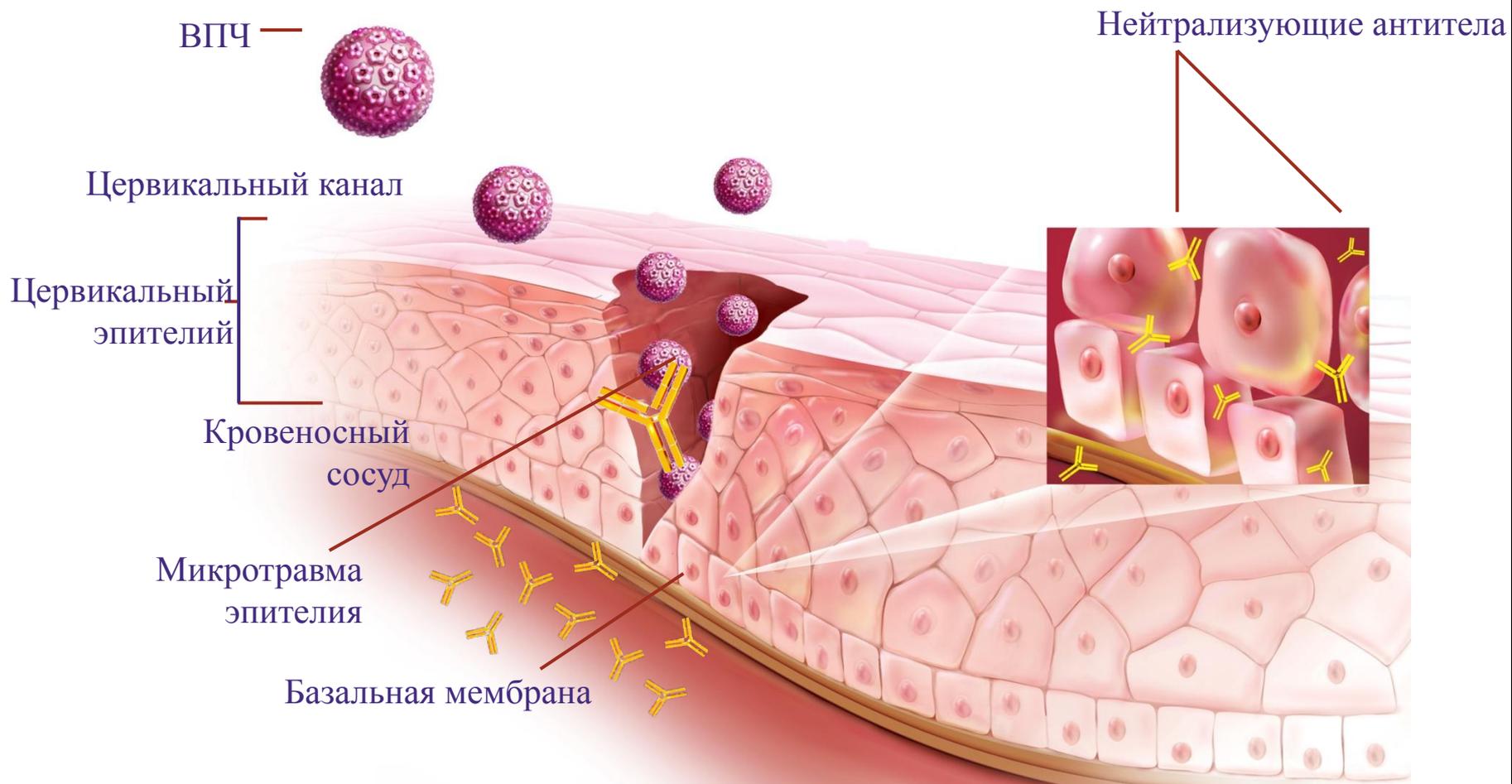
Адъювант

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 | Соль алюминия (аморфный гидроксифосфат/ сульфат алюминия [ААНС]) | AS04 |
| 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*[®] (вакцина HPV 16/18 L1 с AS04 адъювантом)
 - *Gardasil*[®] (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*[®]

- *Cervarix*[®] 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*[®] сывороточные уровни антител против ВПЧ 16 и 18 типов коррелировали с уровнями антител в цервикагогинальных секретах (Фаза III)
- Иммуногенность вакцины *Cervarix*[®] 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*[®]

- *Gardasil*[®] 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*[®] была сопоставима у женщин возрастом 16–23 лет и 24–45 лет (Фаза III)
- Иммуногенность против ВПЧ 18 типа на фоне применения вакцины *Gardasil*[®] снижалась с возрастом у женщин 16–45 лет (Фаза III)

Церварикс™ хорошо переносится

Данные по безопасности вакцины¹:

- Основная поствакцинальная реакция – в месте инъекции (боль, покраснение и отек)
- Частота развития побочных явлений, включая и клинически значащие состояния, сравнимы с плацебо²

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

