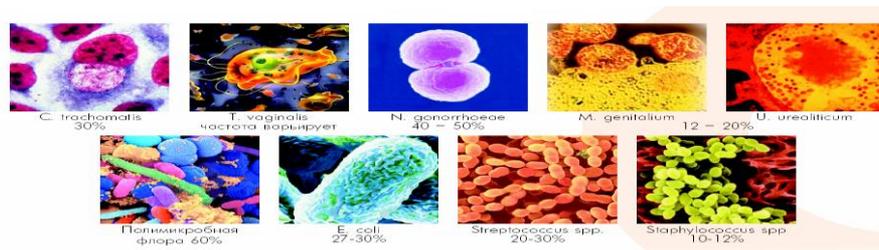


Папилломавирусная инфекция – междисциплинарная проблема в медицине, первичная профилактика



Д.м.н., доцент, и.о.ведущего научного сотрудника, Руководитель Учебного центра
Кононова Ирина Николаевна

Disclosure
(информация о раскрытии финансовой заинтересованности)

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD.

Данная презентация поддерживается компанией MSD.

«Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении с точки зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».



**Кондиломатоз
вульвы и
влагалища**



**РАК
ШЕЙКИ
МАТКИ**



**Рак ротовой полости и
гортани**



**РАК
ВУЛЬВЫ**



цервициты



**РАК
ВЛАГАЛИЩА**



**CIN,
VIN,
VaIN**

Основные заболевания, связанные С ВПЧ

**Рак полового
члена, анального
канала**

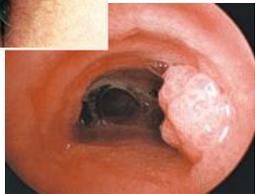


**Дистрофические
заболевания
вульвы**



**Возвратный
респираторный
Папилломатоз у детей**

**Кондиломатоз
пениса,
анального канала**

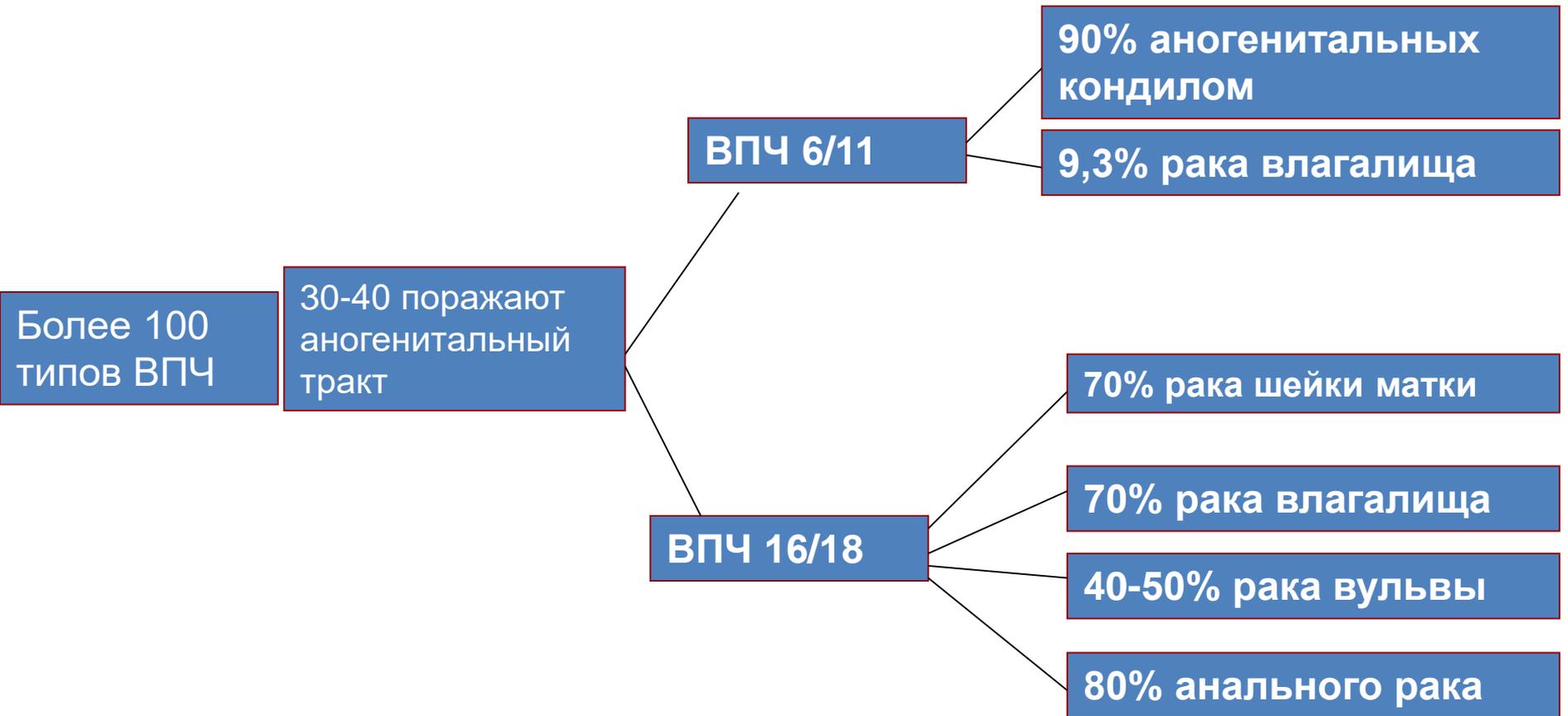


1. Braaten KP et al. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:2–10. 2. Hoots BE et al. *Int J Cancer.* 2009;124:2375–2383. 3. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses.* Vol 90. Lyon, France: IARC; 2007. 4. Munoz N et al. *Vaccine* 2006. 5. Larson D et al. *Journal Compilation* 2010

HPV image reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [EMBO J] (Modis Y et al. *EMBO J.* 2002;21:4754–4762), copyright 2002.

GW: permission from NZ DermNet; RRP: permission from Glikman D., et al. *N Engl J Med* 2005 CC, AIS: permission from Sellors J.W. and Sankaranarayanan R. *A Beginner's manual.* IARC Press, 2003 Vulv C: permission from BSIP / age fotostock

Распространенные типы ВПЧ



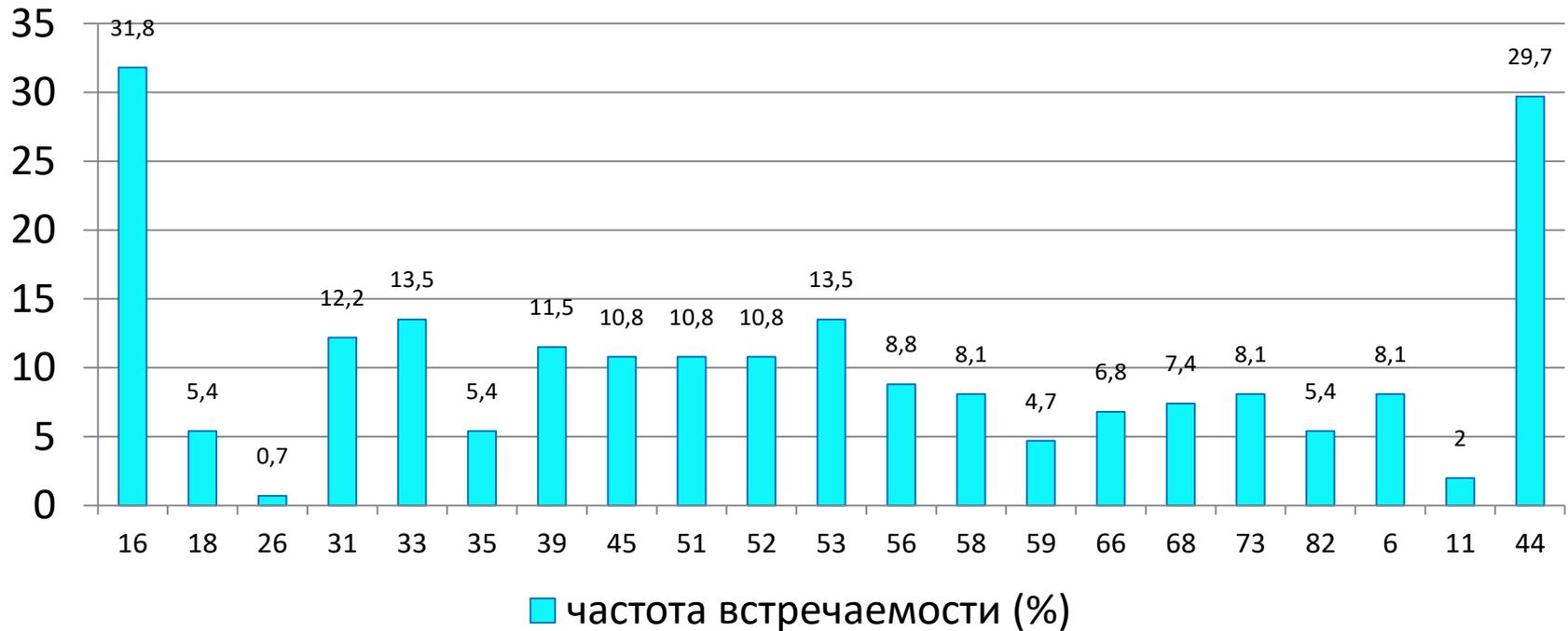
5 наиболее распространенных ВПЧ типов в РШМ – в мире

Тип	Норма	HSIL	SCC	ADC
16	2.6	45.3	55.2	48.4
18	0.9	6.9	12.8	36.3
45	0.4	2.3	4.6	5.8
31	0.6	8.6	3.8	0.7
33	0.5	7.3	3.7	2.0
52	0.9	5.1	2.9	0
58	0.9	7.0	2.8	0.7
Другие	6.8	23.9	7.6	7.7

SCC - плоскоклеточный рак
ADC - аденокарцинома

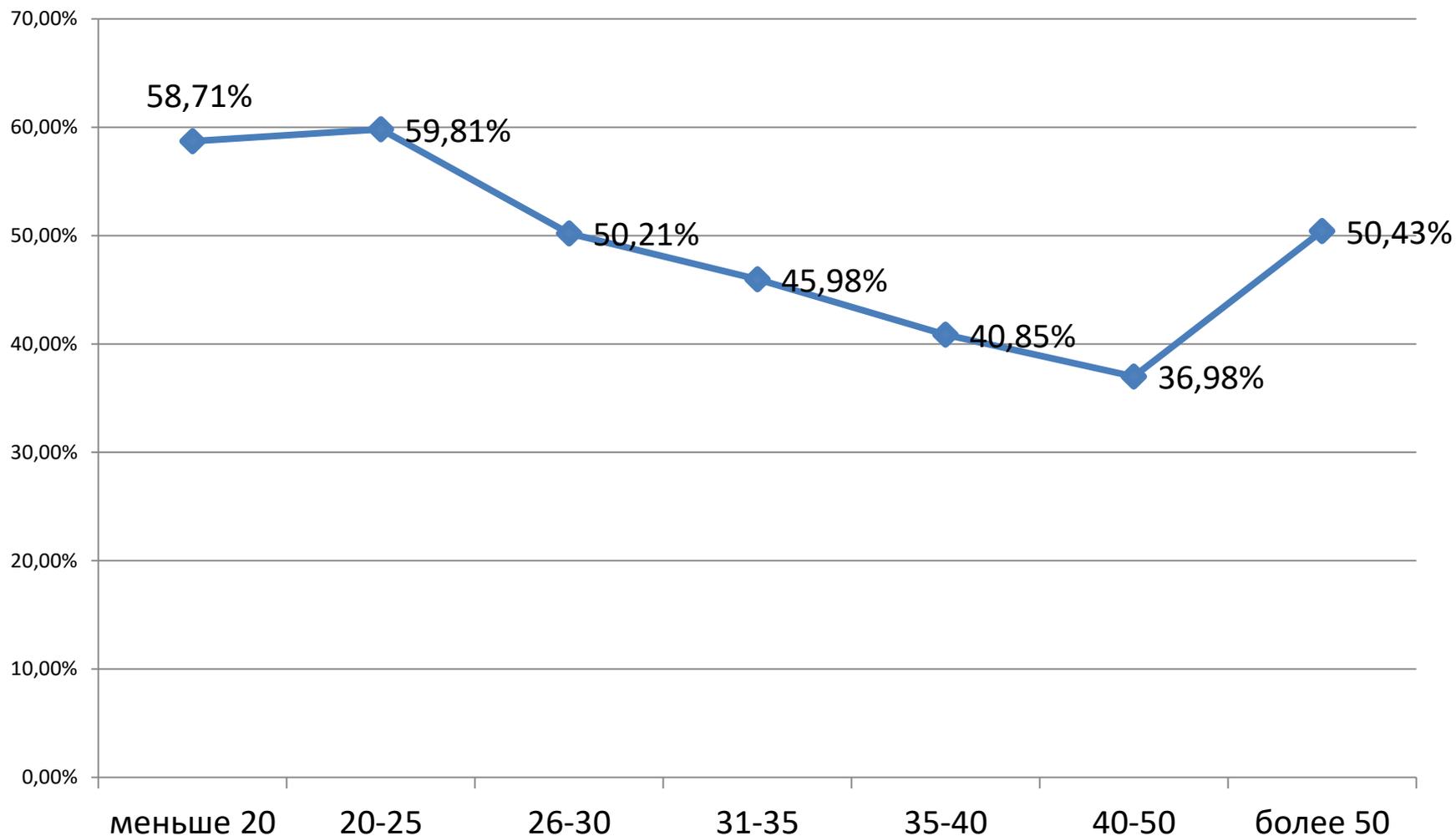
Эпидемиология ВПЧ в Екатеринбурге

Частота встречаемости ВПЧ в Екатеринбурге(%)



Распространенность ВПЧ – 487,7 на 1000 женского населения старше 14 лет
Распространенности ВПЧ ВР – 330,3 на 1000 женского населения старше 14 лет

Частота выявления ВПЧ (21 тип) в разных возрастных группах



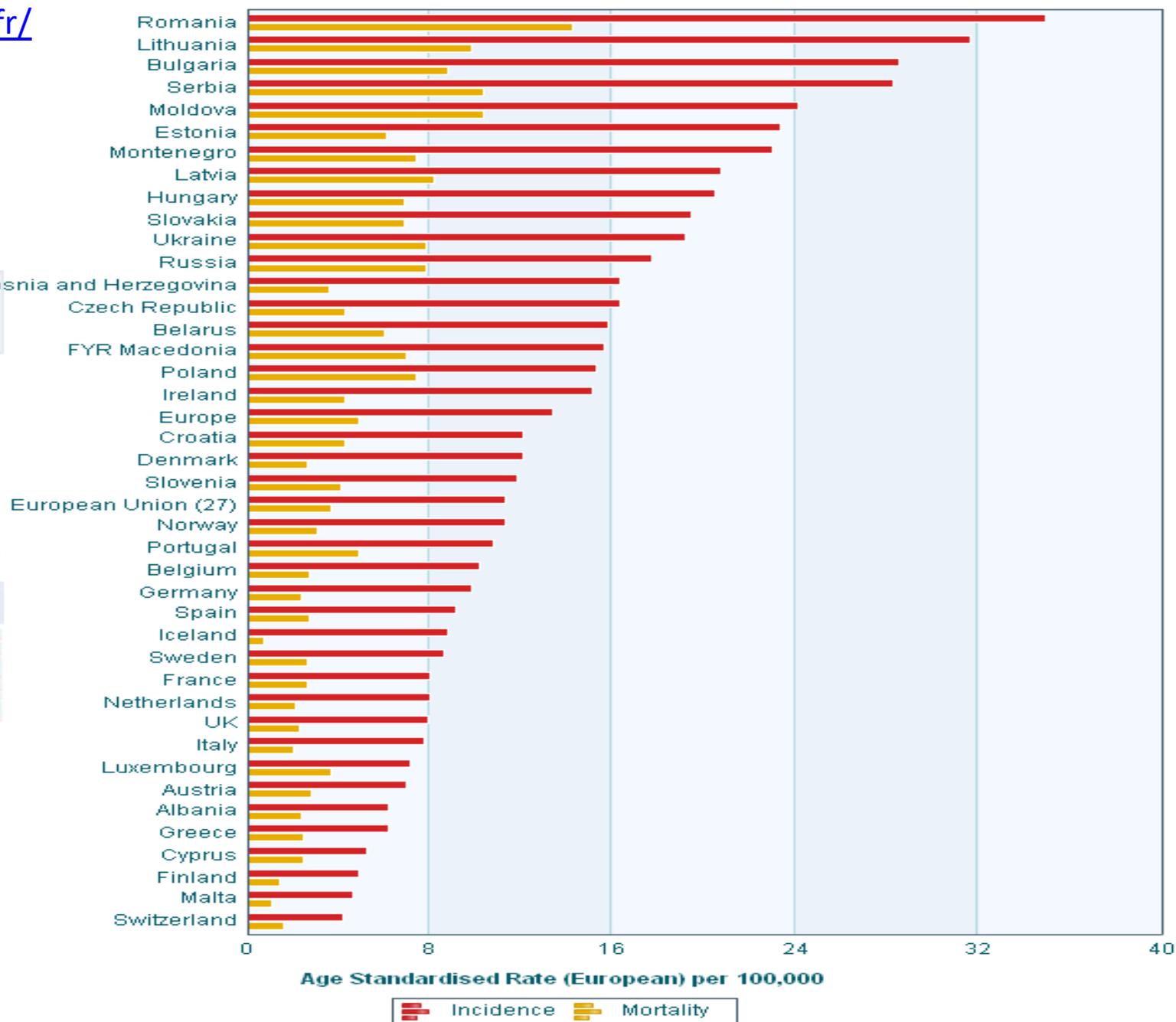
Estimated incidence and mortality from cervical cancer, 2012

<http://eco.iarc.fr/>

EUCAN
EUROPEAN UNION
CANCER

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

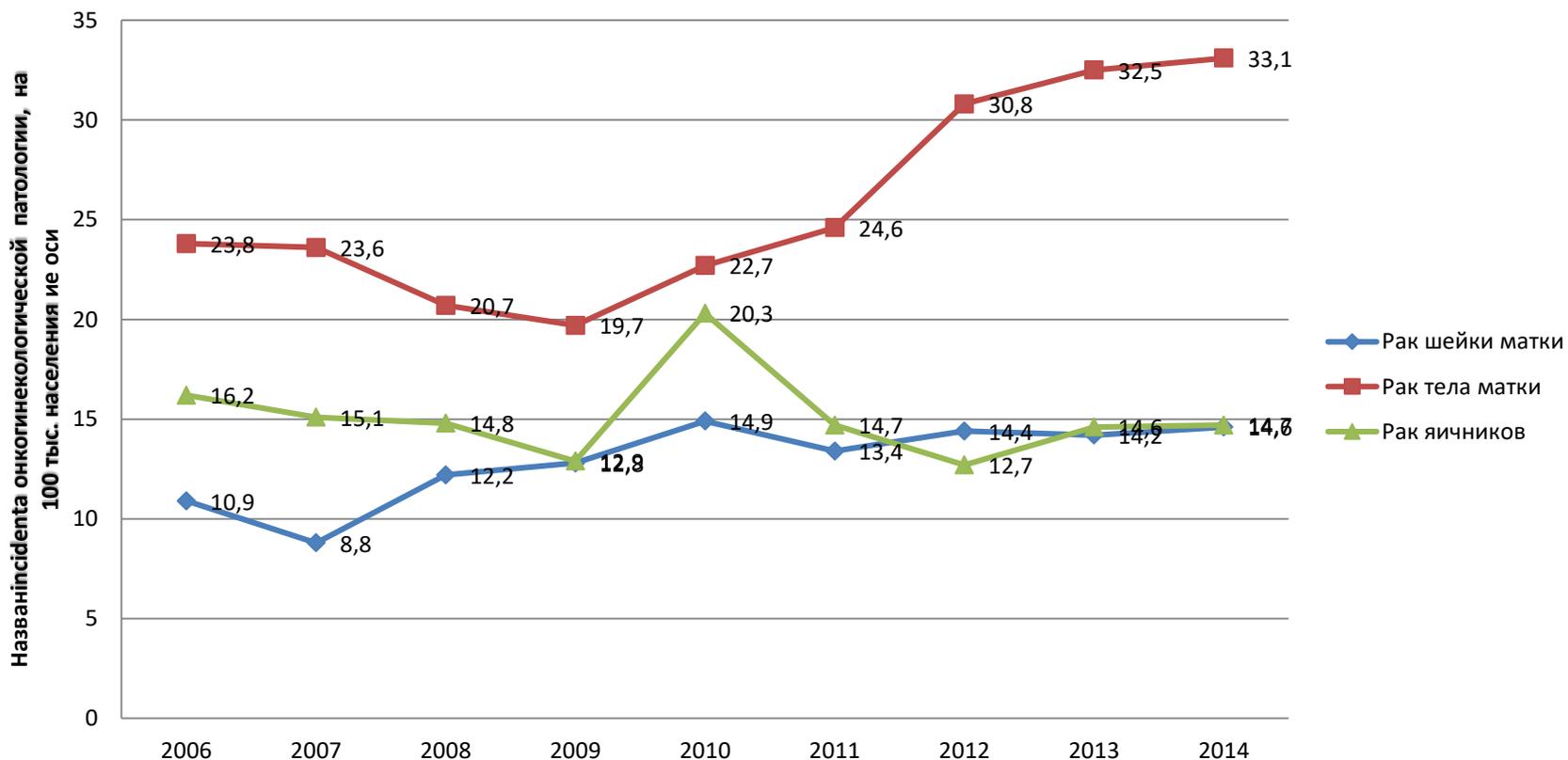
CLARA
CANCER LEADERSHIP AND ACTION RESEARCH



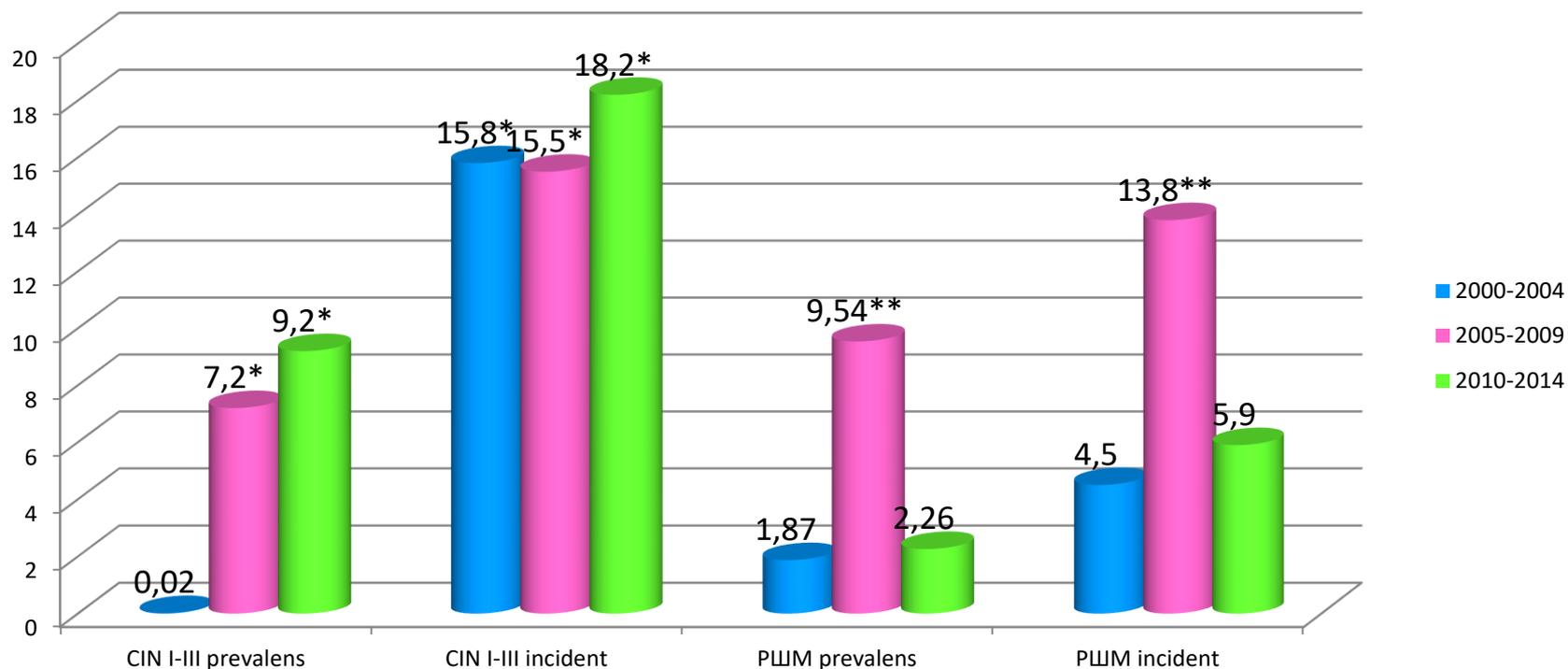
Age Standardised Rate (European) per 100,000

Incidence Mortality

Динамика incidenta онкогинекологической патологии, на 100 тыс. населения (Екатеринбург)



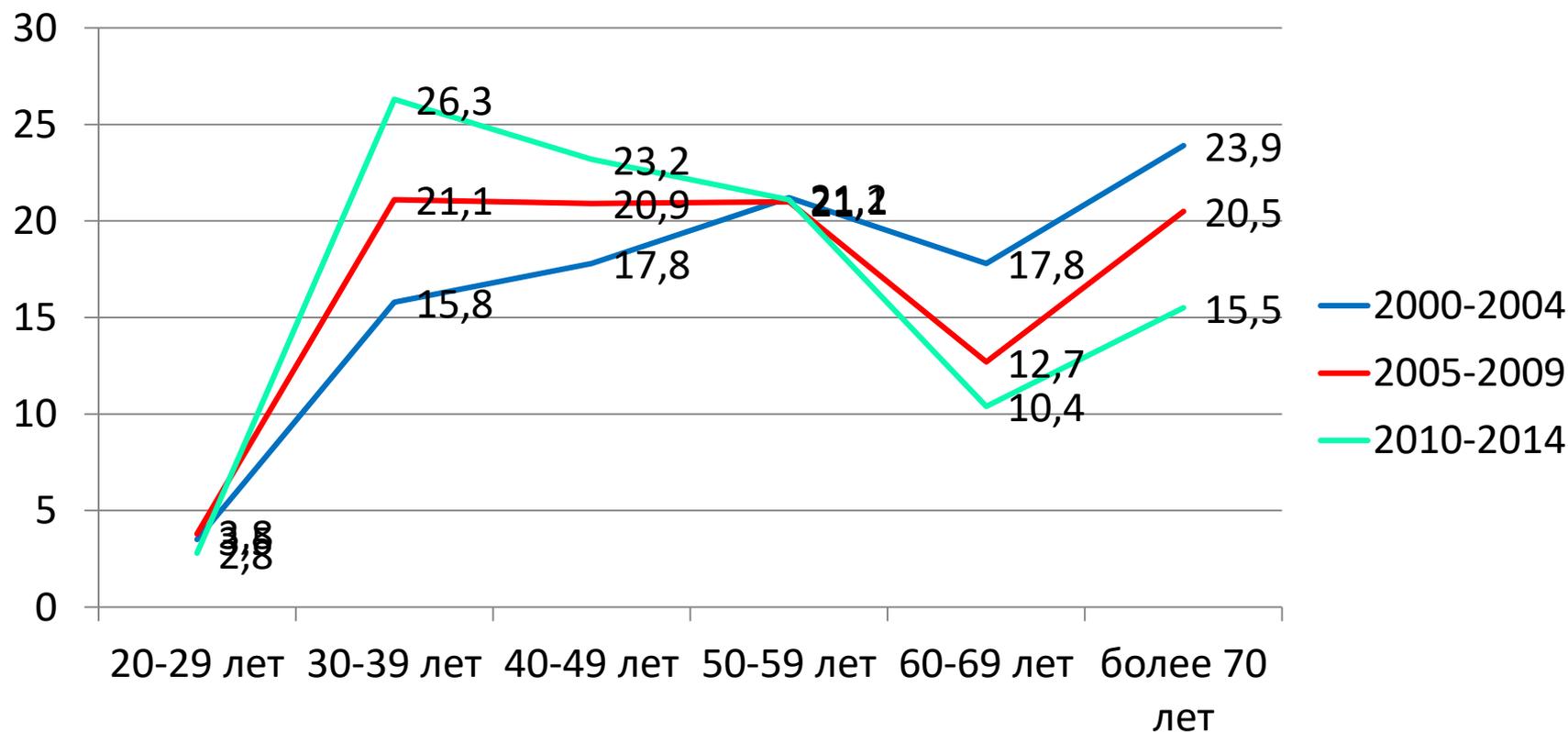
Динамика темпа прироста распространенности и первичной заболеваемости CIN I-III и РШМ за три пятилетних периода (%) (Екатеринбург)



* - различия среднего темпа прироста Prevalens и среднего темпа прироста Incident I-CIN III, $p < 0,005$

** - различия среднего темпа прироста Prevalens и среднего темпа прироста Incident РШМ, $p < 0,05$

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком шейки матки в 2000 – 2014гг. (Екатеринбург)



Клинический случай (апрель 2018)

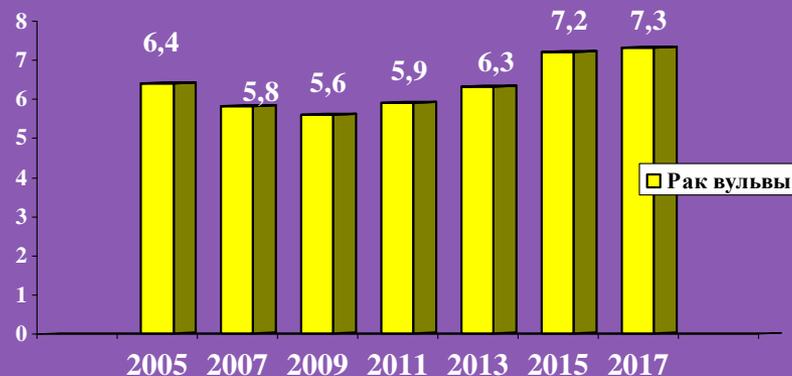
- Пациентка 32 года;
- В анамнезе 1 беременность в 2008 году, завершившаяся родами;
- Половая жизнь с 16 лет;
- В апреле 2018 года поступила в НИИ ОММ для коррекции фето-фетального синдрома при монохориальной двойне. При кольпоскопии и последующей биопсии выявлен рак шейки матки 1б стадии



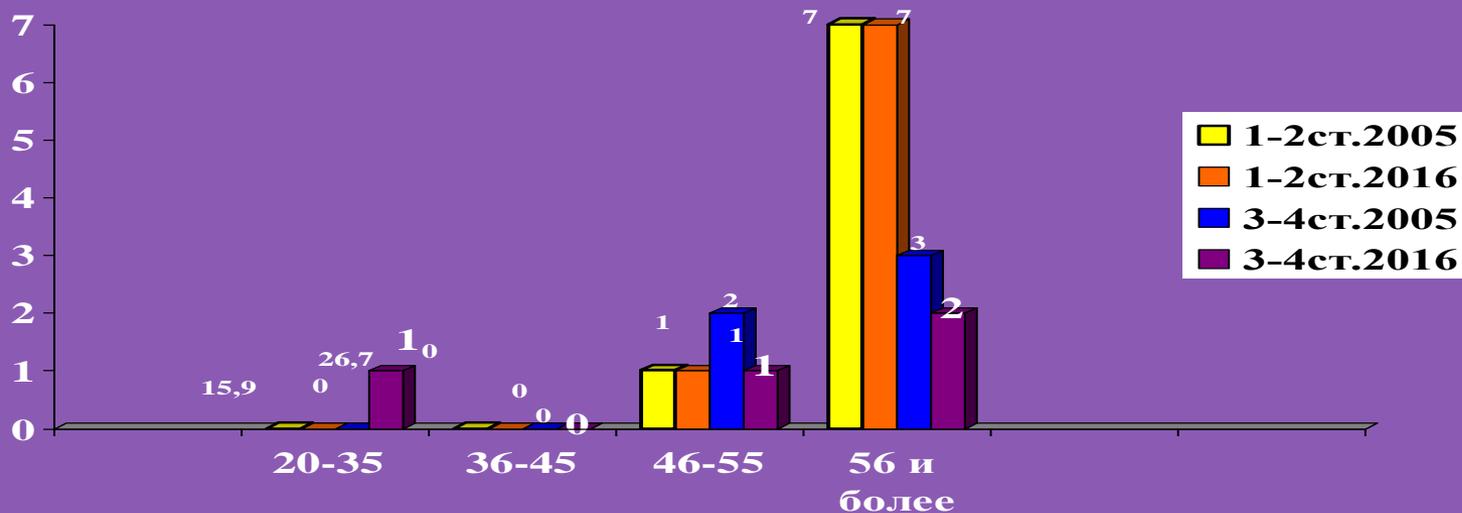
Рак вульвы



Доля рака вульвы среди онкогинекологических заболеваний в Екатеринбурге, %



Возрастная структура рака вульвы в 2005, 2016 г.г. В Екатеринбурге, %



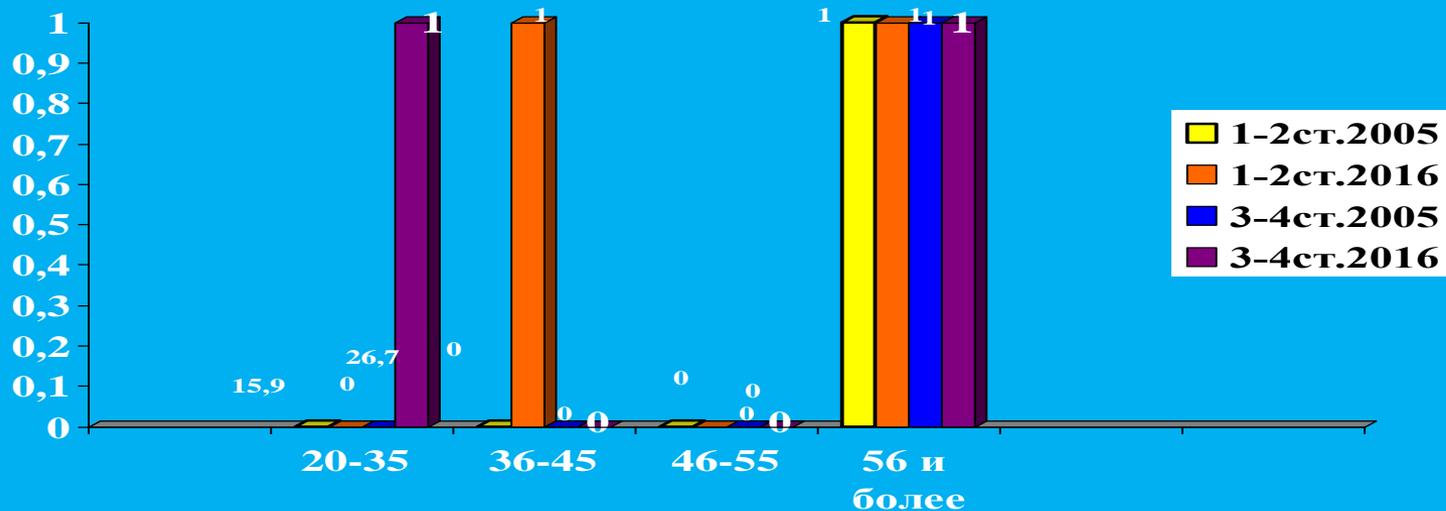
Рак влагалища



Доля рака влагалища среди онкогинекологических заболеваний в Екатеринбурге, %



Возрастная структура рака влагалища в 2005, 2016г.г. в Екатеринбурге, %



ВПЧ и остроконечные кондиломы



Риск малигнизации кондиломатоза вульвы и влагалища без атипии – 5%, с атипией – 10% пациенток;

ВПЧ 6 и 11 типов ответственны >90% случаев развития аногенитальных кондилом



Риск развития генитальных кондилом в течении жизни ~10%

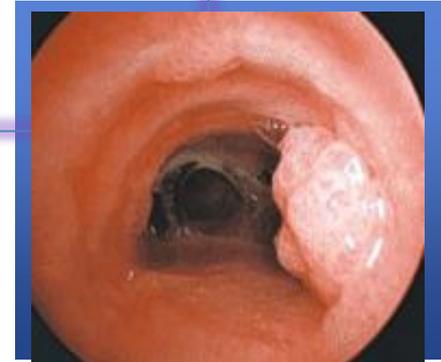
Наружные генитальные кондиломы высоко контагиозны.

**Кондиломатоз гениталий –
0,9% населения
Екатеринбурга**



Верхний правый и верхний левый снимки публикуются с разрешения NZ DermNet (www.dermnetnz.org).

Возвратный респираторный папилломатоз у детей



- В ЛОР-отделении 9-й детской больницы Екатеринбурга состоит на учете **51 ребенок** с папилломатозом гортани (27 детей из Екатеринбурга, 23 ребенка из области);
- За 2017 год вновь взятых на учет – 7 человек;
- Рождены от матерей, имеющих в анамнезе ВПЧ 6, 11 типов; заражение – во время родов;
- **Клиника:** осиплость голоса – потеря голоса, затруднение дыхания; дети – инвалиды на всю жизнь; каждые 2-3 месяца – операция;

Предикторы реализации онкогенного потенциала ВПЧ

В
Р
Е
М
Е
Н
Н
Ы
Е

Предикторы:

Миома матки, ГПЭ,
эндометриоз, паритет.
Прерывание
беременности,
з/б ССС, частые ОРВИ,
Низкий ИЖУ,
Иммунные дисфункции
анаэробный дисбиоз,

Носительство полиморфизмов генов

IL-1 β :3953 C>T, генотип нв(СТ),
IL-1RN: 11100msp1 T>Cгенотип вв(CC),
IL-1R1:Pst 11970 T>C генотип нн(ТТ)
IL-4_33 C>T генотип вв(ТТ)
IL-10_592 A>C генотип нн(АА),
IL-1 β :3953 C>T генотип нн(CC)
TNF: -308 G>A генотип нн(GG)
IL-1 β :3953 C>T генотип вв (ТТ)
IL-1RN: 11100msp1 T>C генотип вв(CC)
IL-4_33 C>T генотип нн(CC)
VEGFA: -634 G>C генотип вв (CC)
IL-4_33 C>T генотип нн(CC)
TNF: -308 G>A генотип вв (AA)

П
О
С
Т
О
Я
Н
Н
Ы
Е

Триггерный фактор и/или детерминант (ВПЧ)



Активация
ВПЧ

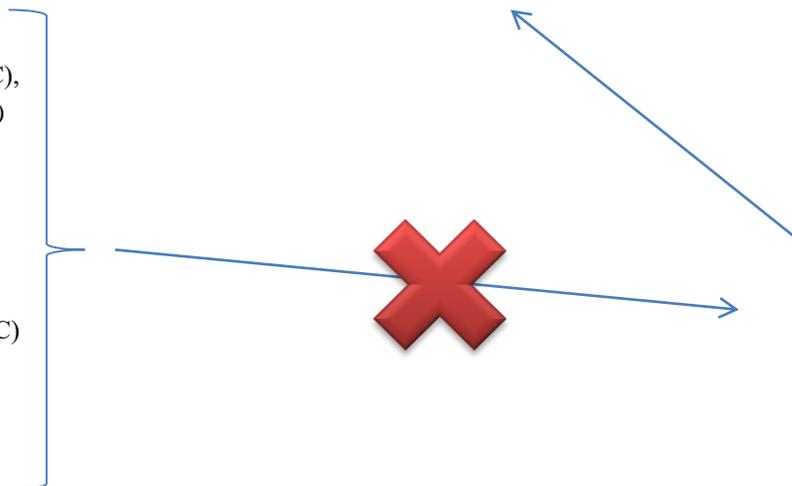
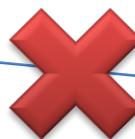
Дополнительные факторы риска



CIN
VIN
VEIN



РШМ
Рак вульвы
Рак влагалища



Комплексный подход к контролю рака шейки матки



Всемирная организация
здравоохранения
Европейское региональное бюро

матки

Первичная профилактика
Образование, изменение
полового поведения

Вакцинация против ВПЧ¹

Вторичная профилактика = Скрининг

Регулярный, хорошо организованный скрининг позволяет выявить изменения на ранних стадиях, поддающихся лечению¹

Лечение

Лечение предрака и рака¹

Палиативное лечение

Симптоматическое облегчение боли у женщин с инвазивным некурабельным раком¹

Только вакцинация против ВПЧ позволяет предотвратить развитие заболеваний, остальные методы позволяют выявить и лечить уже существующие заболевания

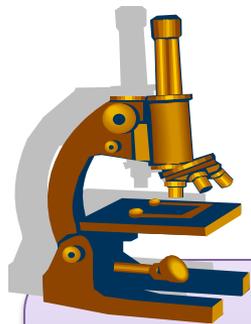


Совершенствование
организации помощи

нормативно-правовое
обеспечение

Подготовка
кадров

**Стратегия профилактики
заболеваний,
связанных
с папилломавирусной
инфекцией**



Вторичная
профилактика



Первичная
профилактика

ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В РФ

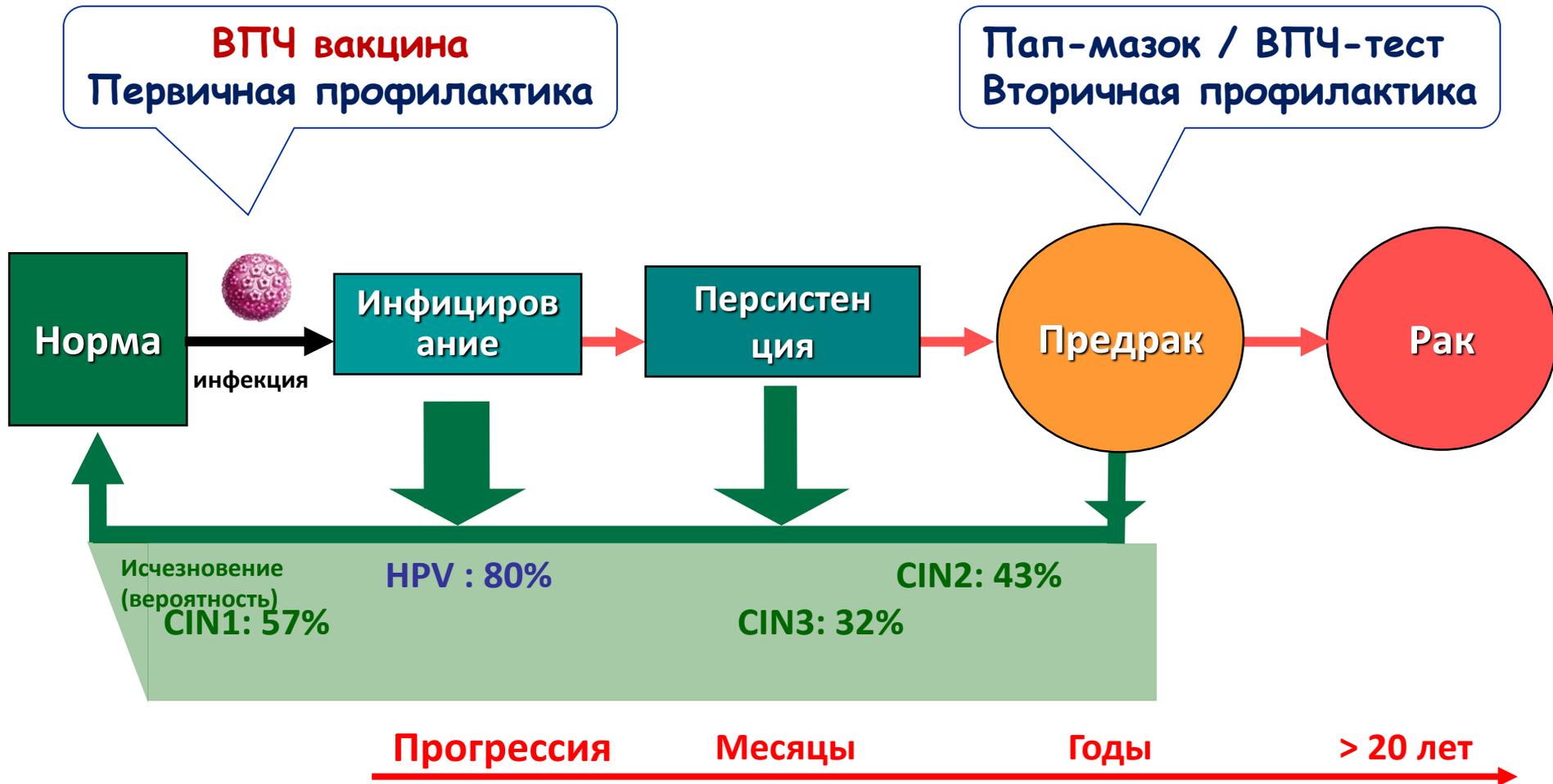


РИА Новости, 10 октября 2007г: Дмитрий Медведев одобрил идею масштабного применения в России вакцины, предотвращающей развитие рака шейки матки

«Было бы интересно отработать такую вакцину как пилотный проект в масштабах какого-то региона. Если мы убедимся в ее действии, то тогда можно было бы действительно подумать о том, чтобы включить ее в основной календарь прививок»

<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2007/10/10/medvedev/?print=True>

Двойная стратегия профилактики РШМ

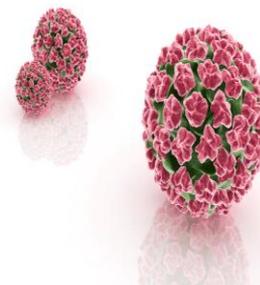


Активная защита посредством вакцинации опосредована нейтрализующими антителами



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).

ПВИ - вакциноуправляемая инфекция



- Вакцина против ВПЧ является вакциной против рака шейки матки и других ВПЧ-ассоциированных раков
- Рак шейки матки - полностью предотвратимое заболевание
- **Международная организация по исследованиям в области рака (IARC)**
- **Бивалентная вакцина** против ВПЧ **16 и 18** типов
Лицензирована в 2007
- **Квадривалентная вакцина** против 4 типов вируса **16,18,6,11**
Лицензирована в 2006
- **Девятивалентная вакцина *Гардасил 9***
ВПЧ 16 / 18 + 11 / 6 + 31 / 33 / 45 / 52 / 58

Характеристики вакцин против вируса папилломы человека

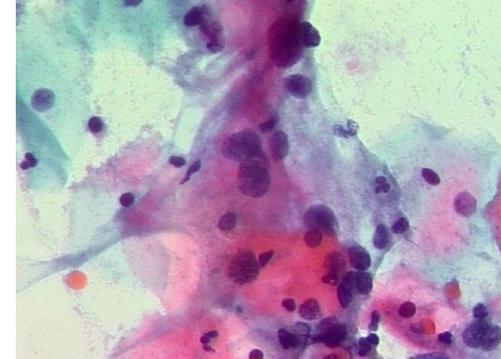
	GARDASIL	CERVARIX
Описание	Квадривалентная рекомбинантная вакцина на основе протеина L1 вирусоподобных частиц вируса папилломы человека	Бивалентная рекомбинантная вакцина на основе протеина L1 вирусоподобных частиц вируса папилломы человека
Типы вируса папилломы человека	6, 11, 16, 18	16, 18
Концентрация на дозу (мкг)	20/40/40/20	20/20
Синтез вирусоподобных частиц	Дрожжеподобные грибы <i>Собственный процесс сборки/вторичной сборки повышает стабильность</i>	Субстрат клеток насекомых
Адьювант	AAHS <i>Аморфный сульфат гидроксифосфата алюминия (Merck and Co., Inc.)</i>	AS04 <i>Гидроксид алюминия + 3-О-дезацил-4'-монофосфорил липид А (MPL, Corixa/GSK)</i>
Доза адьюванта	225 мкг	500 мкг/50 мкг

Кто должен быть вакцинирован?

- бивалентная и квадριвалентная вакцины принесут наибольшую пользу, если будут назначены подросткам до контакта с ВПЧ
- Молодые женщины 18-26 лет являются дополнительной популяцией для массовой вакцинации
 - предварительное тестирование на ВПЧ – НЕТ
 - Продолжение программы скрининга рака шейки матки – ДА
- Вакцинация может значительно повлиять на уровень заболеваемости цервикальный раком и ВПЧ-ассоциированными заболеваниями у женщин 24-45 лет

Какую пользу принесёт профилактическая вакцинация в молодом возрасте?

- В течение 2-3 лет: снижение малых клеточных поражений (~25%)
- В течение 5-7 лет: снижение уровня HSIL/CIN2-3 (~50%), и AIS (~50-60%)
- В течение 15-20 лет снижение риска рака шейки матки (~76% SCC, ~96% AC)
- Наибольший эффект – влияние на первый пик карцином у женщин в возрасте 40 лет



Вакцинация подростков

- Первые 5 лет после начала половой жизни – максимальный риск заражения ПВИ
- Ранее проведенные исследования у подростков 10-15 лет обоих полов – вакцина прекрасно переносится и вызывает в 2 раза более высокий антительный ответ, чем у молодых женщин
- Данное рандомизированное двойное слепое исследование у 1781 у подростков 9-15 лет – хорошая переносимость и индуцированность постоянной сероконверсии у подавляющего большинства пациентов

Важно прививать девочек до начала половой жизни

Начало половой жизни в Московской области¹:

- До 15 лет – 12,5%
- До 16 лет – 35,2%

Начало половой жизни² в США:

- До 13 лет – 7%
- До 15 лет – 24%
- До 16 лет – 40 %
- До 18 лет – 70%¹

Основная группа для вакцинации – девочки 9 -13 лет

1. Краснопольский В.И. и соавт. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков. Информационно-методическое письмо. МОНИИАГ, 2010, стр. 10
2. [Abma JC](#), [Martinez GM](#), [Mosher WD](#), [Dawson BS](#). Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. Vital Health Stat 23. 2004 Dec;(24):1-48.

Стратегия вакцинации

- **Индивидуальная вакцинация по рекомендации доктора**
 - не повлияет на уровень заболеваемости РШМ, но защитит многих
- **Как часть «рутинной» иммунизации в рамках Национальной программы иммунизации либо региональные программы**
 - значительное влияние на уровень заболеваемости РШМ со временем
- **Внедрение в цервикальный скрининг**

Гендерно нейтральная вакцинация – необходимо ли вакцинировать мальчиков?

- Во многих развивающихся странах бремя ВПЧ-ассоциированных раков у мужчин практически сходно с таковыми у женщин
- Вакцинация мужской популяции позволит дополнительно защитить женскую популяцию, а также мужчин нетрадиционной сексуальной ориентации
- Не этично, не честно и не социально-ответственно в отношении мужчин полагаться только на популяционный иммунитет от вакцинации женской популяции
- Все мужчины, независимо от сексуальной ориентации, имеют полное право быть защищенными от ВПЧ-ассоциированных заболеваний

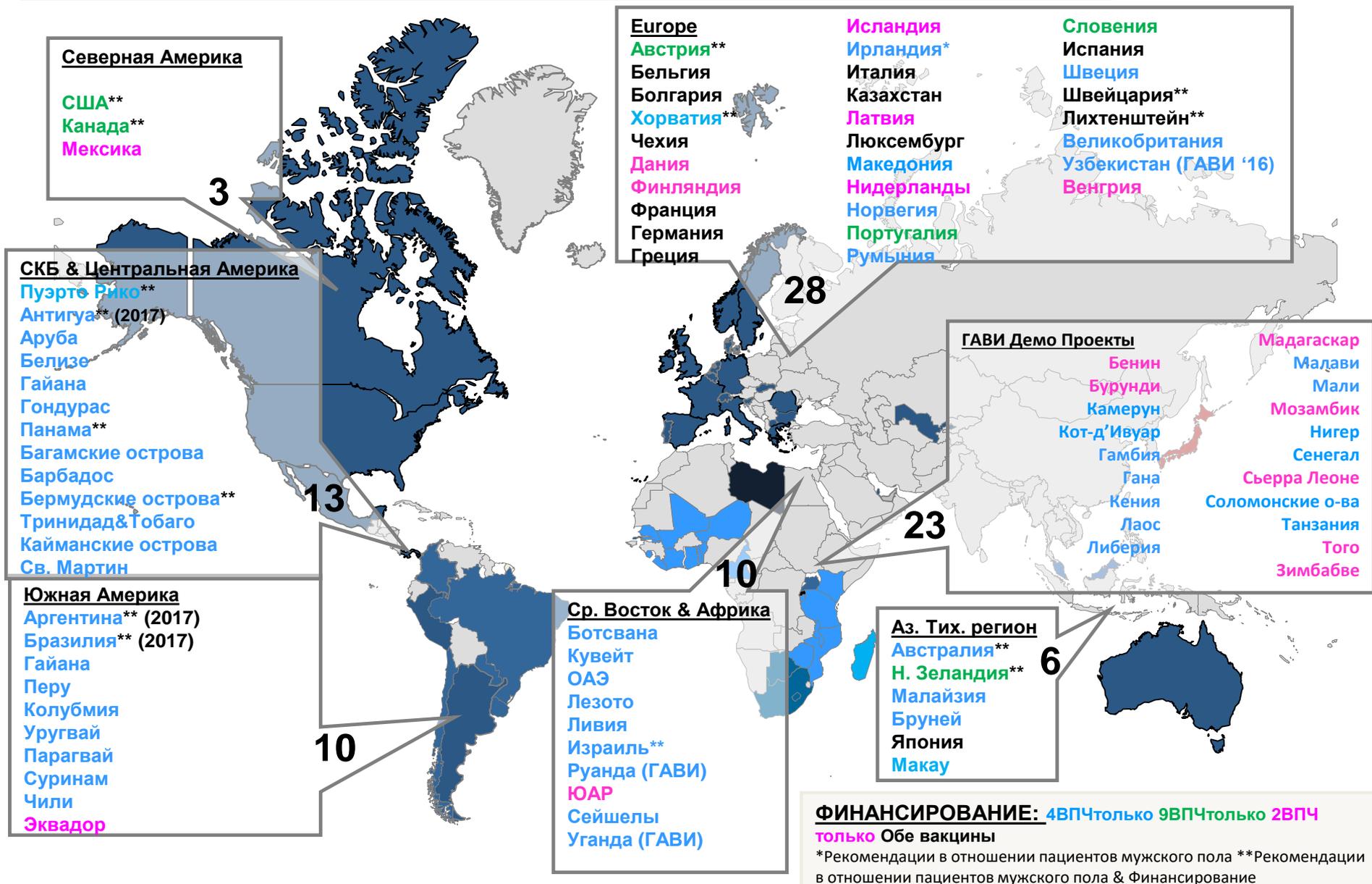
Показания к применению (назначение) четырёхвалентной ВПЧ-вакцины

Вакцина Гардасил® показана к применению девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения:

- **рака шейки матки**
- **рака вульвы**
- **рака влагалища**
- **анального рака**
- **аногенитальных кондилом (condiloma acuminata)**
- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3 степени (CIN) и аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени;
- внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени

Включение ВПЧ вакцинации в НКП: 70 стран

Только женщины: **56** стран; гендерно-нейтральная: **14** стран



В России стартовали региональные программы

- **Ханты-Мансийск – февраль 2008**
- **Московская область – май 2008**
- **Москва – октябрь 2008**
- **Екатеринбург 2017**
- **Самара**
- **С-Петербург**
- **Тверь**
- **Пермский край**

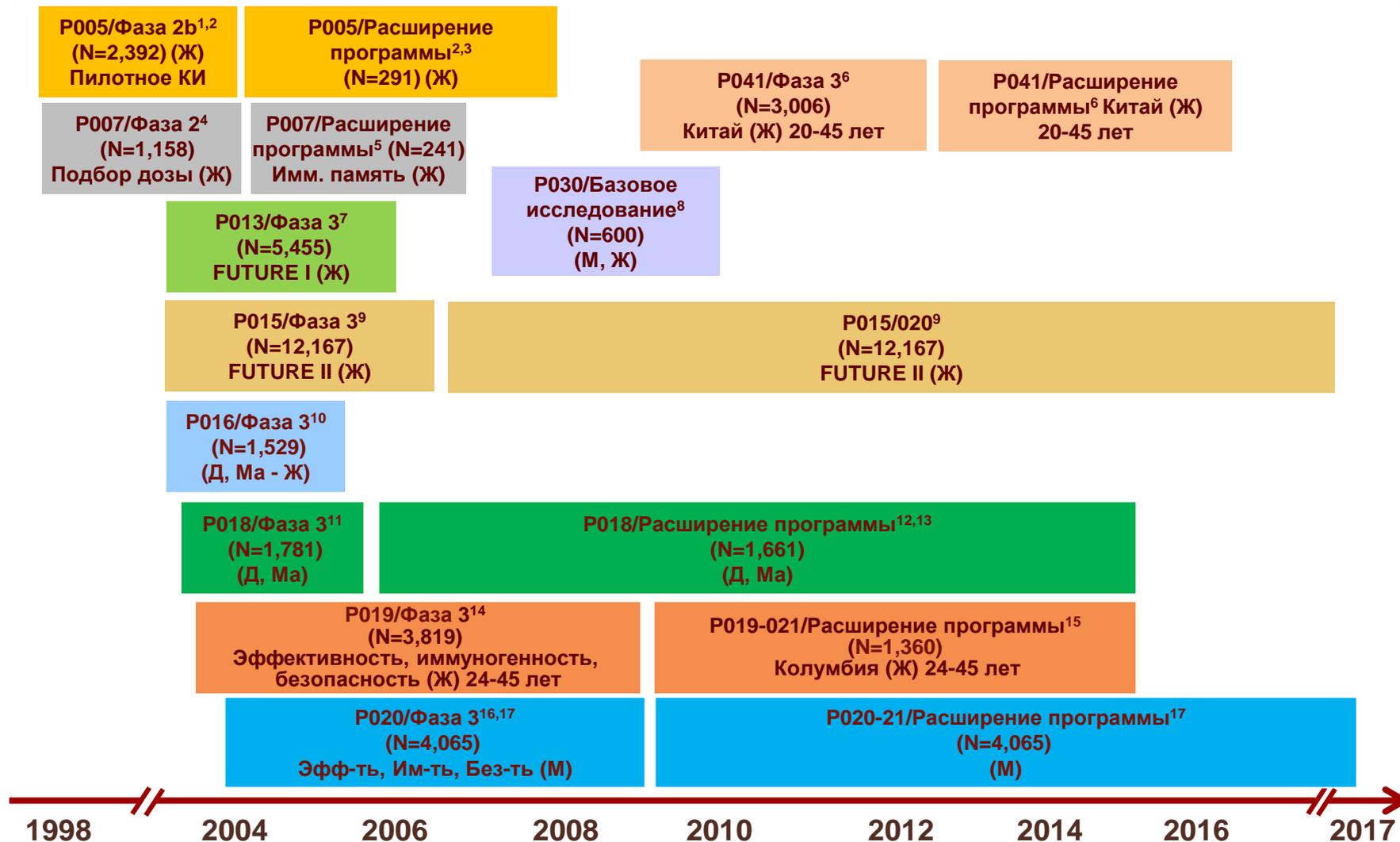
Многочисленные клинические результаты используются для оценки влияния вакцины против ВПЧ в динамике¹

- Краткосрочные (месяцы)
 - Распространенность инфекции ВПЧ
 - Частота случаев возникновения аногенитальных бородавок
- Среднесрочные (годы)
 - Частота случаев возникновения предраковых или диспластических поражений шейки матки, наружных половых органов, влагалища или ануса
- Долгосрочные (десятилетия)
 - Частота случаев возникновения рака шейки матки, наружных половых органов, влагалища или ануса

Обзор данных клинических исследований 4ВПЧ

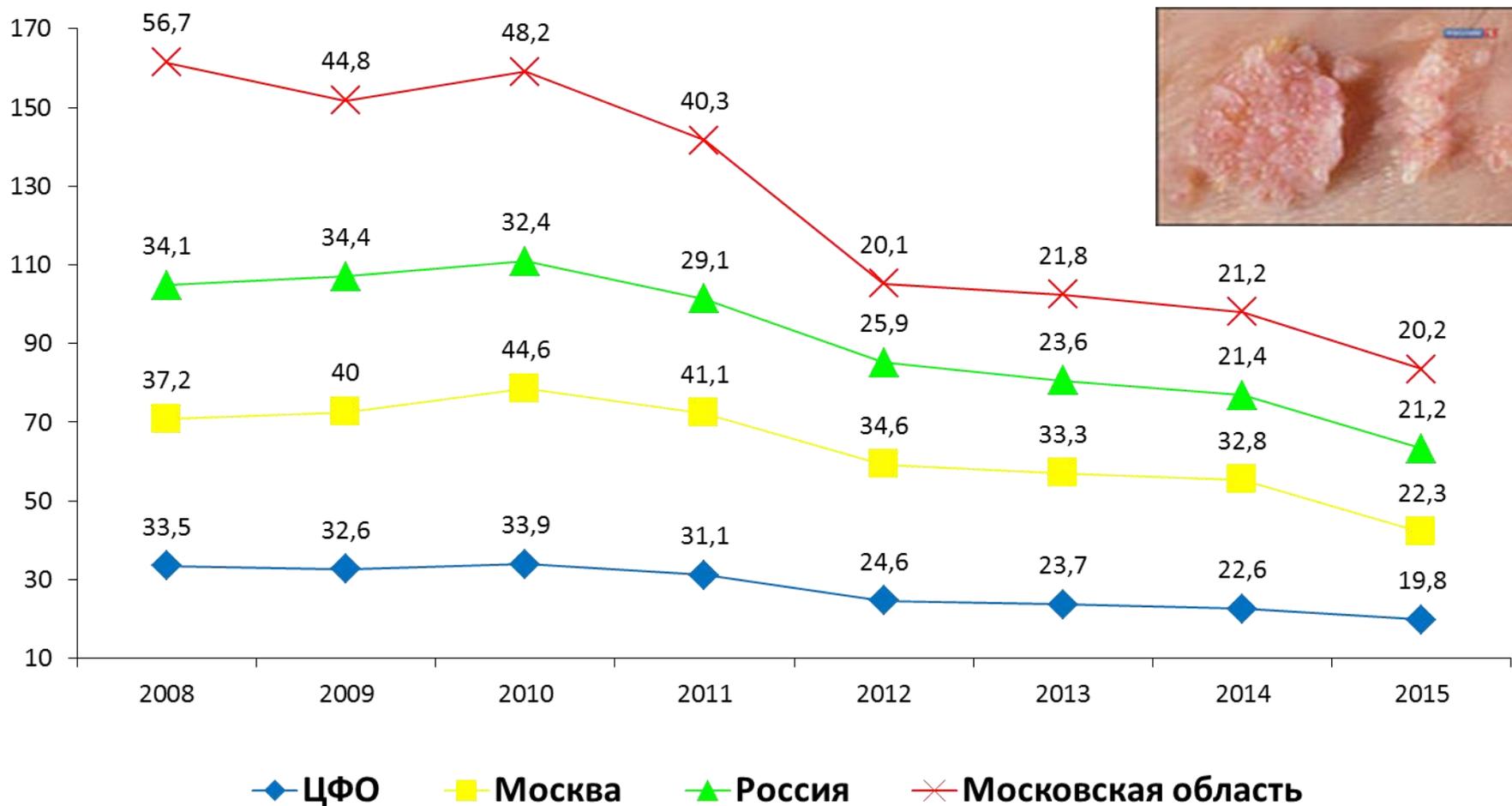
Июль 2017

~30,500 женщин и ~5,500 мужчин, 10 клинических исследований



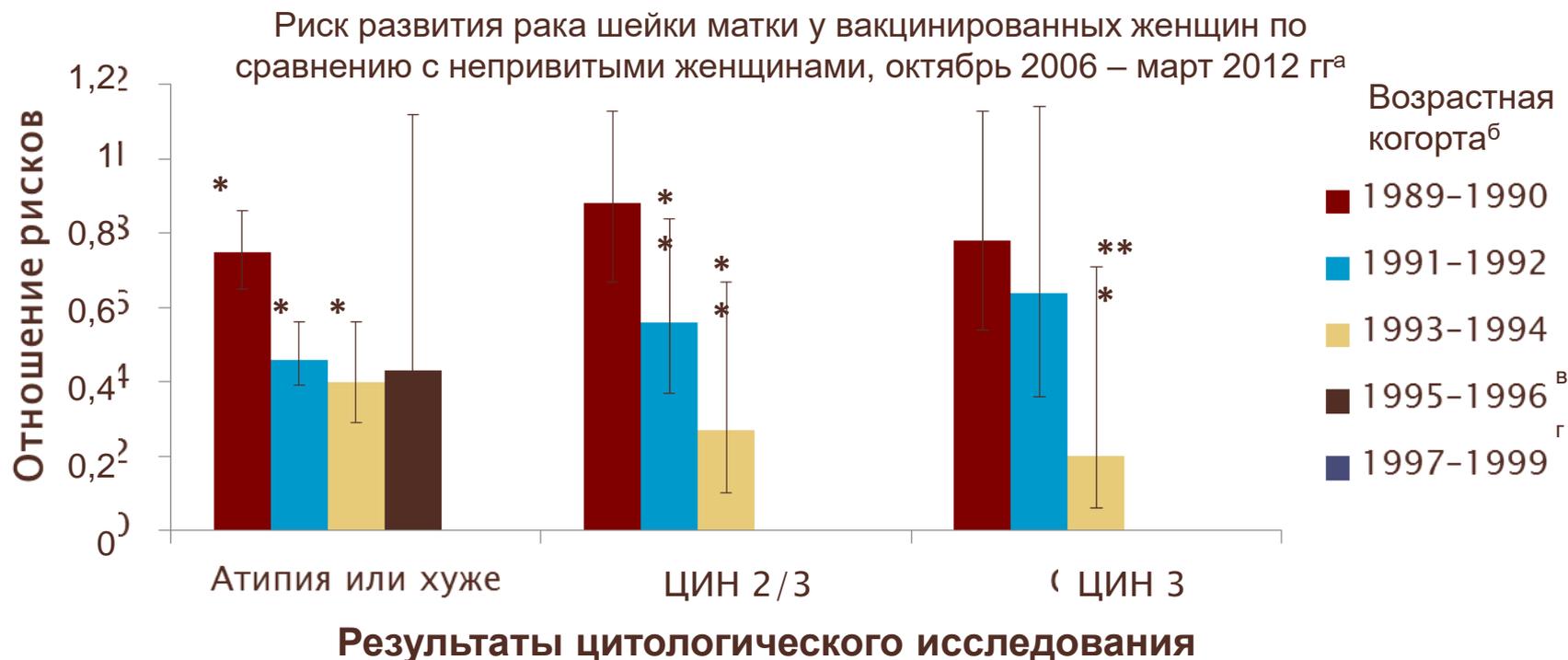
Ma=мальчики; Ж=женщины; FUTURE=Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease; Д=девочки; М=мужчины; N=количество субъектов КИ; КИ=клиническое исследование; P=протокол. Ссылки указаны в комментариях к слайду.

Заболеваемость населения аногенитальными бородавками в РФ, ЦФО, г. Москва и Московской области в 2008-2015 годы (на 100 тыс.)



Значимое снижение риска развития рака шейки матки после вакцинации против ВПЧ в Дании¹

- Среди вакцинированных женщин (≥ 1 дозы) риск возникновения атипии или хуже был сокращен на 60%, и риски возникновения ЦИН 2/3 и ЦИН 3 были сокращены до 80% по сравнению с непривитыми женщинами.



ЦИН = цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Статистическая значимость по сравнению с непривитыми женщинами: * $P < 0,001$, ** $P = 0,005$, *** $P = 0,01$.

^аПланки погрешностей отражают 95% доверительный интервал.

^бВся когорта: $N = 399\ 244$.

^вНаблюдалось очень мало явлений для оценки отношения рисков для ЦИН 2/3 или ЦИН 3.

^гЯвлений не было.

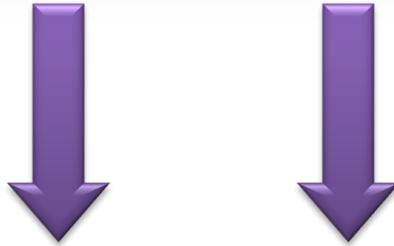
1. Baldur-Felskov B et al. *J Natl Cancer Inst.* 2014. doi:10.1093/jnci/djt460.

Барьеры вакцинопрофилактики РШМ

- Отсутствие единого медицинского и общественного мнения о целесообразности и эффективности существенных инвестиций в массовую вакцинопрофилактику РШМ.
- Отсутствие вакцинопрофилактики РШМ в национальном календаре профилактических прививок.
- Мешают противники вакцинации в медицинской среде. Они либо не верят в этиологию РШМ, либо против «лишних» вакцин нагружающих иммунную систему или вообще против всех вакцин.



ВЫВОДЫ

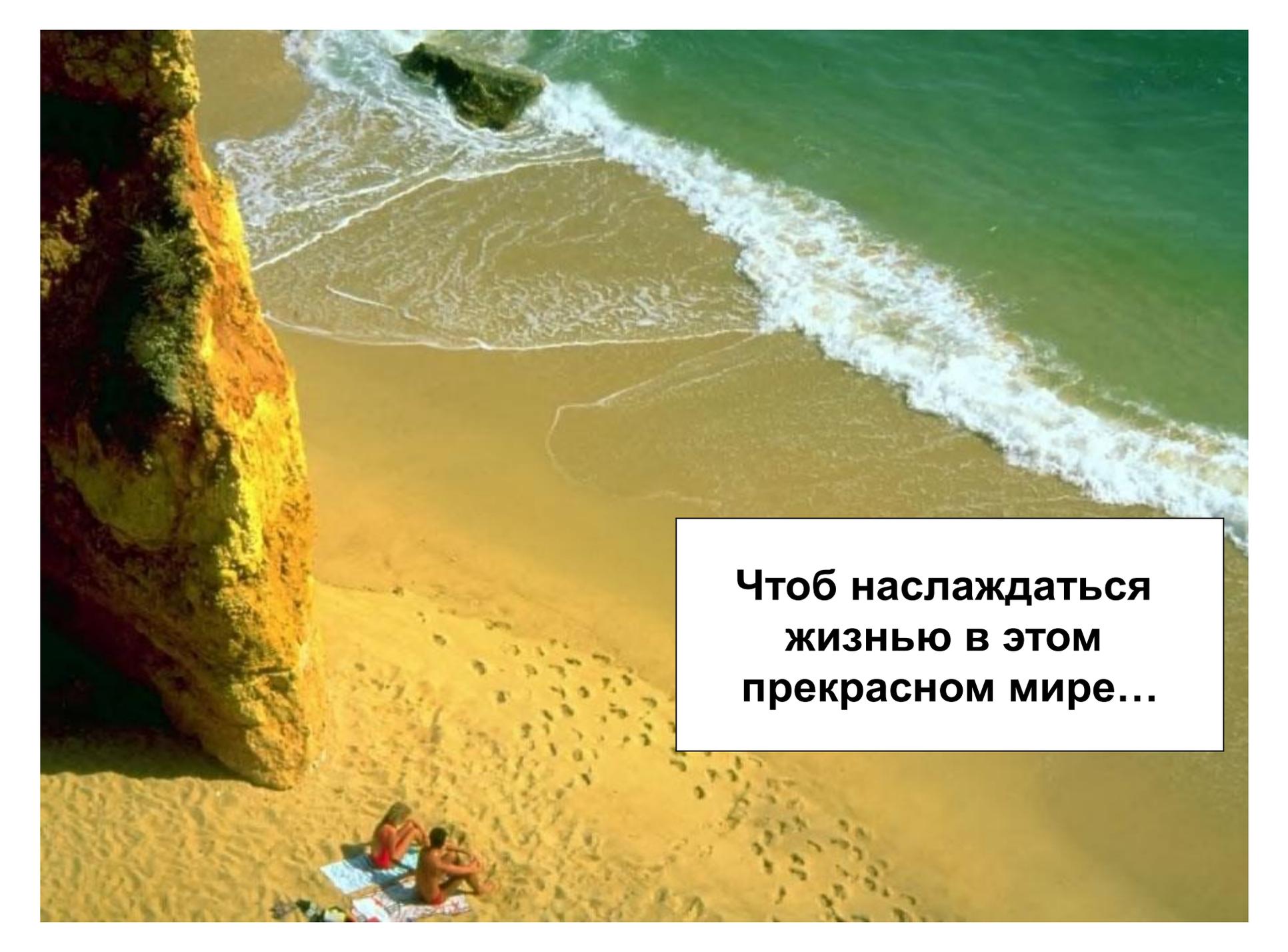


**Для профилактики заболеваний,
вызванных вирусом папилломы человека,
необходимы
организационные мероприятия,
направленные на проведение
первичной (многовалентная вакцинация)
и вторичной профилактики
(скрининг и лечение выявленных заболеваний)**

Перспективы

- Возможность расширения программы вакцинопрофилактики РШМ в Свердловской области
- Организация Программы вакцинопрофилактики инвалидов и людей с ограниченными возможностями в Свердловской области
- Включение в Программу вакцинопрофилактики пациенток высокого риска цервикальной онкотрансформации

**Вовремя и правильно
проведенная вакцинация -
залог сексуального
здоровья, душевного
спокойствия и благополучия**

An aerial photograph of a beach. On the left, a large, vertical rock formation with a reddish-brown hue and some green vegetation on top dominates the frame. The beach is a mix of light and dark sand, with many footprints scattered across it. In the bottom center, two people are sitting on towels on the sand, facing away from the camera. The ocean is a vibrant greenish-blue, with white foam from waves washing onto the shore. The overall scene is bright and sunny.

**Чтоб наслаждаться
жизнью в этом
прекрасном мире...**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



ЕКАТЕРИНБУРГ 2018