

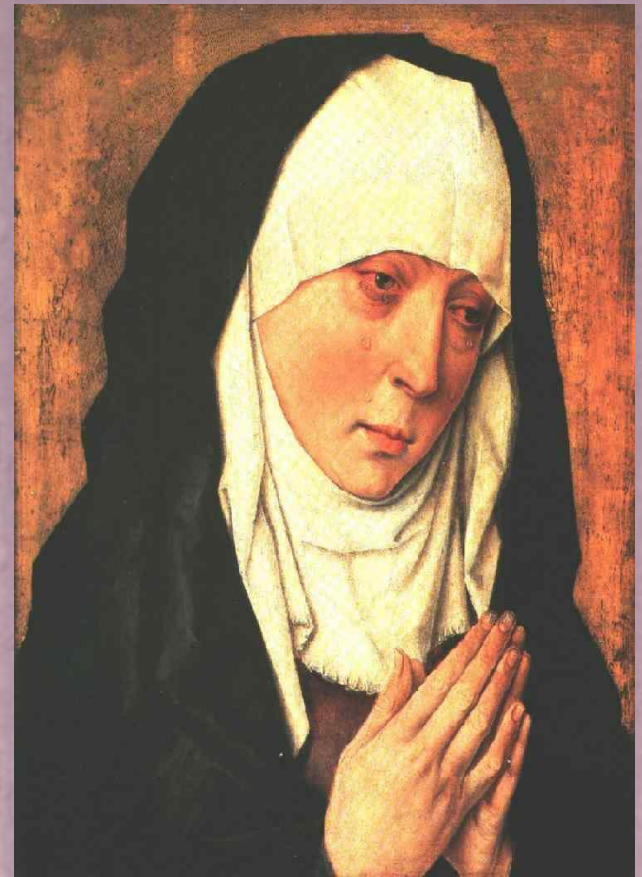
*Особенности консервативной
иммунопротивовирусной
терапии пациенток с ВПЧ –
ассоциированными CIN I.*

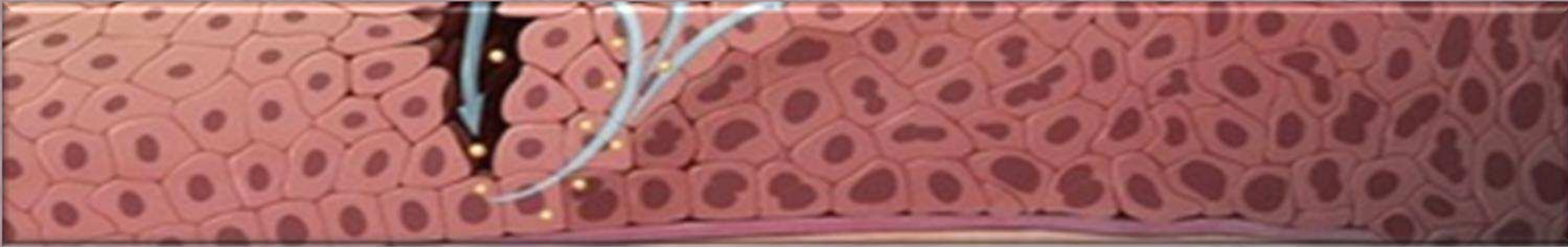
Профессор кафедры акушерства и
гинекологии ПИУВ-филиал ФГБОУ ДПО
«РМАНПО» МЗ РФ, д.м.н. Виноградова
О.П.

Пенза 2020г.

История ВПЧ и рака шейки матки

- ❧ Данные, указывающие на инфекционное происхождение и на половой путь заражения при раке шейки матки были получены в 1842 г. исследователем Rigoni Stern, основанные на изучении регистра смертей в г. Верона с 1760 по 1830 гг.
- ❧ Рак шейки матки был причиной смерти замужних женщин и вдов и не встречался у девственниц и монахинь.



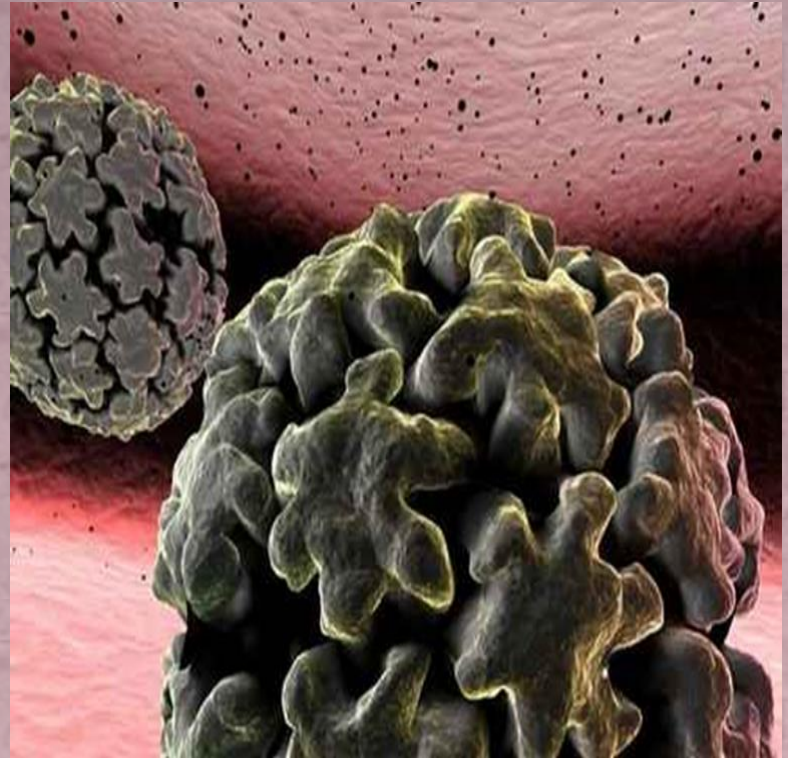


- ✂ В 1974 году Гарольд цур Хаузен пришел к выводу, что именно папиллома-вирус, а не вирус герпеса, как предполагали ранее, способствует появлению новых вирусных генов, приводящих к образованию раковых опухолей.
- ✂ За свои научные заслуги ученый стал лауреатом Нобелевской премии 2008 года в области медицины и физиологии.



Данные по ВПЧ

- В настоящее время известно около 400 серотипов ВПЧ, все они обладают ткане - и типоспецифичностью, т.е. каждый тип поражает свой орган-мишень.
- Наиболее онкогенными (67-93% случаев РШМ) считают вирусы 16-го и 18-го типов, но так же 31,33,35,39,45,51,52,56, 58,59,68,73,82 вызывают предраковые заболевания и злокачественные новообразования. (Роговская С. И., Липова Е.В.)



ВПЧ встречается **чаще**, чем вирус
вызывающий ОРЗ. (А. Singer. Новосибирск,
2015)

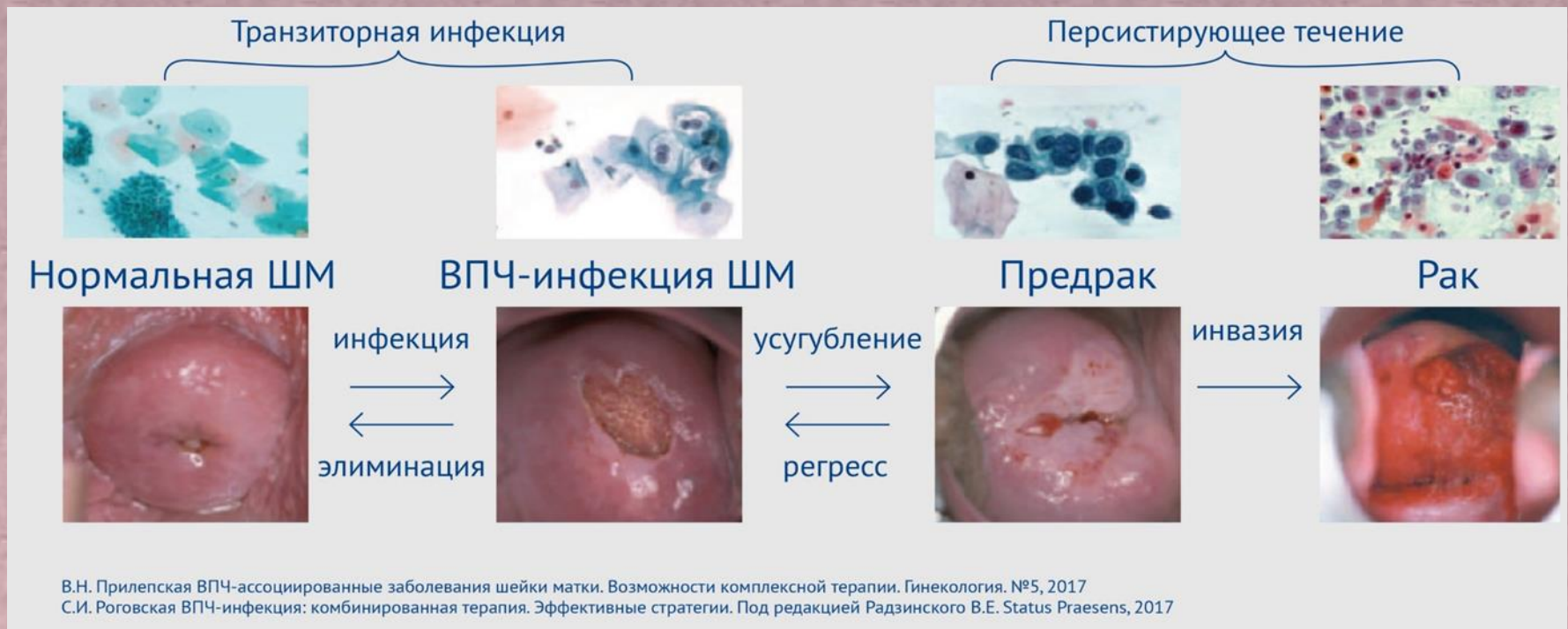
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ГОСТЬ ФОРУМА



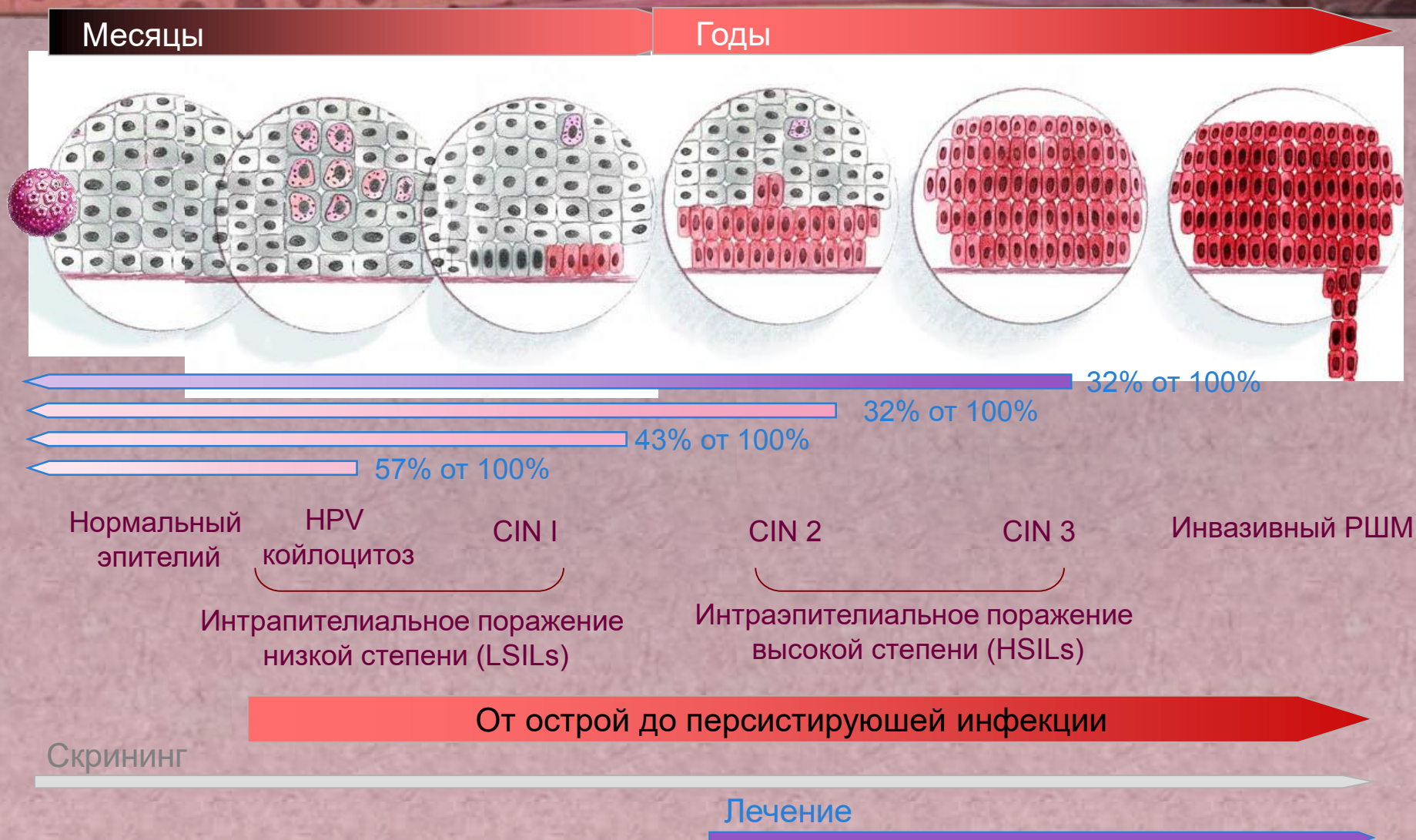
Альберт Сингер (Albert Singer),
почётный профессор гинеколо-
гии Лондонского университета,
соучредитель и попечитель Бри-
танского общества кольпоскопии
и патологии шейки матки, глав-
ный врач-кольпоскопист Лондо-
на (Лондон, Великобритания)

Так ли все трагично или не чего бояться?

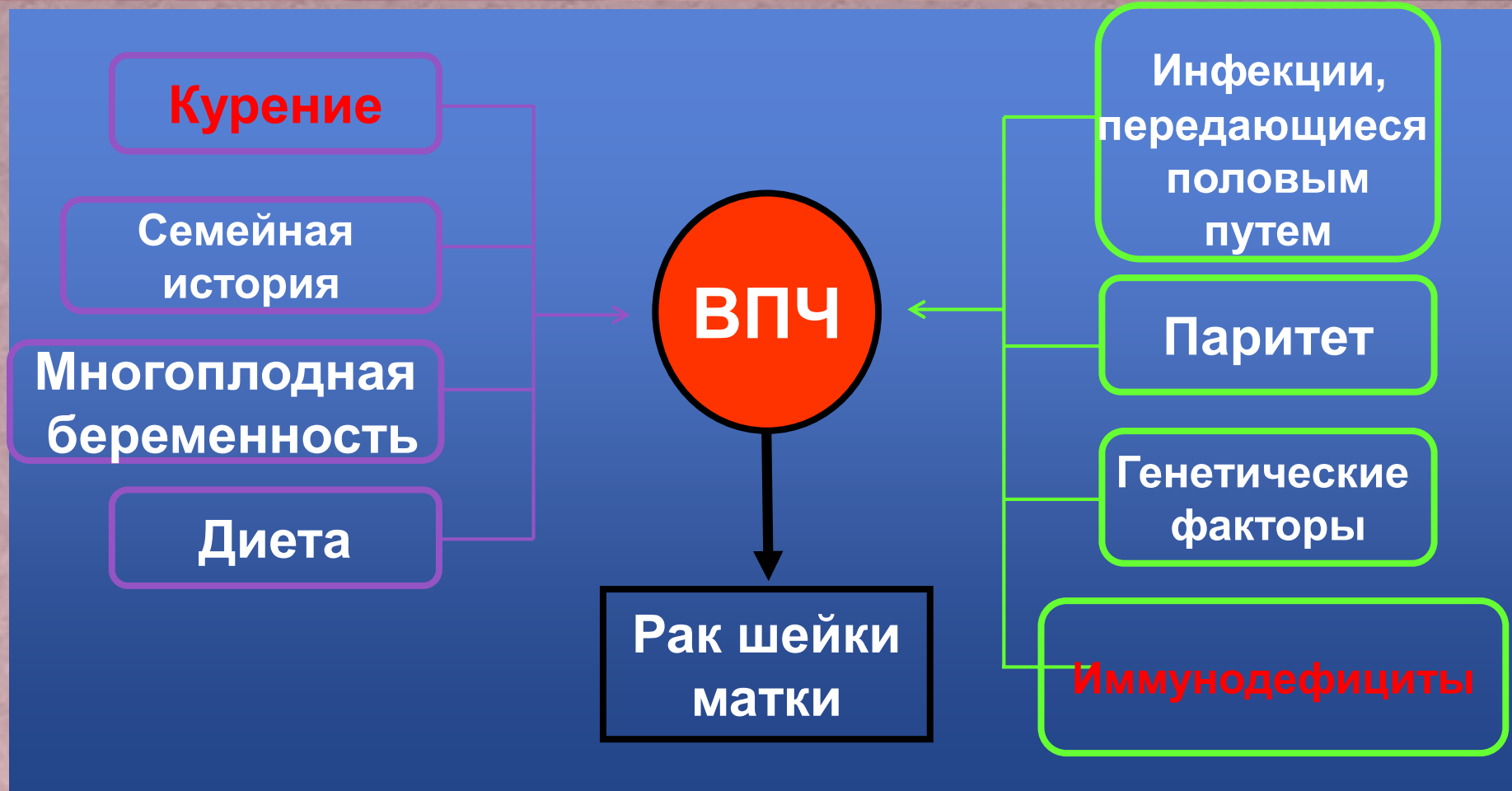
- В течении жизни около 85% женщин инфицируются ВПЧ, однако у 70-80% из них вирус элиминируется через 12-24 месяца от момента заражения.
- При персистенции вируса у 0,5-1% через 15-20 лет развивается рак шейки матки. (Кедрова А.Г.)



Течение заболевания от инфицирования до рака

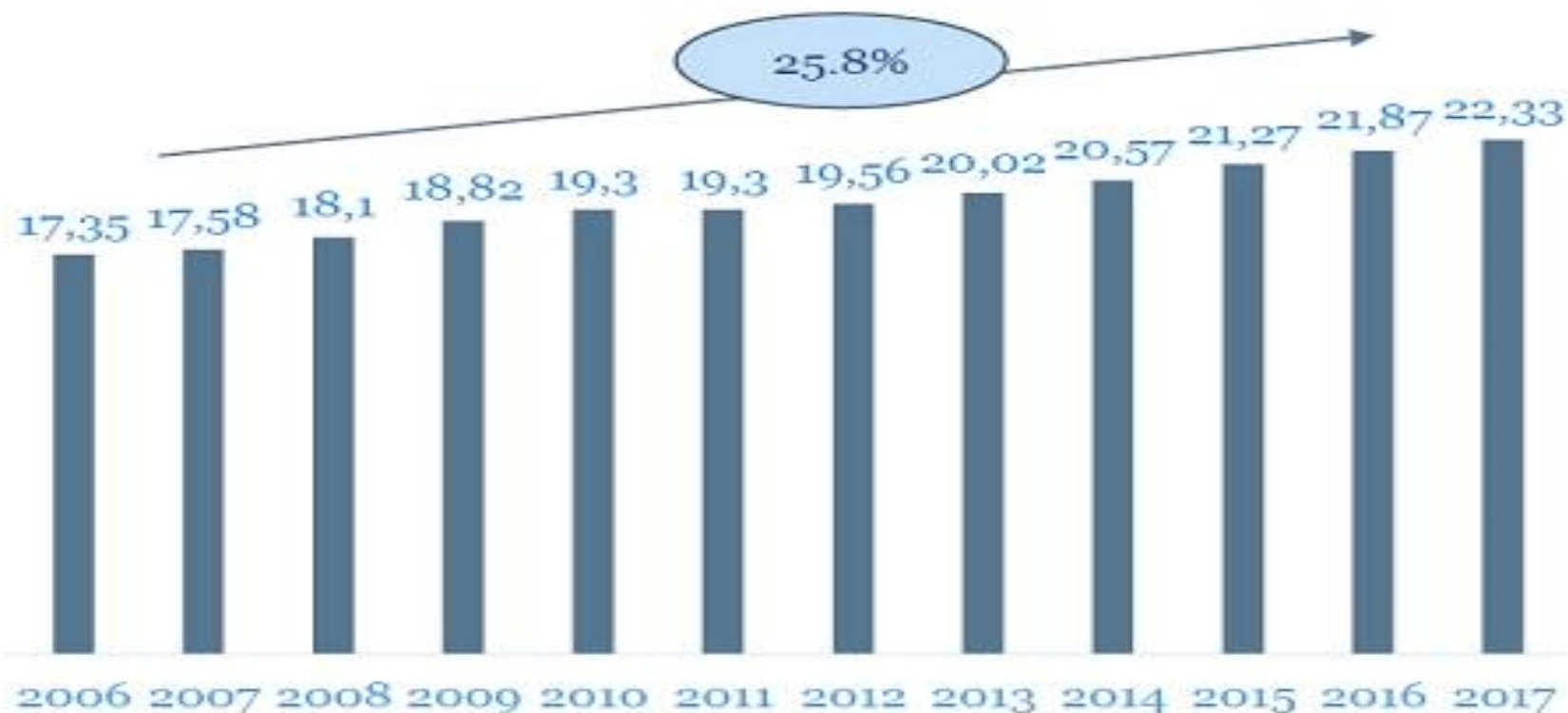


Установленные и потенциальные факторы карцерогенеза при ВПЧ



Динамика роста РШМ в России

Заболеваемость раком шейки матки, грубые показатели на 100 тыс чел, РФ





Каждый день в
России 36 женщин
умирает от рака
шейки матки



СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Российской
Федерации по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор


Л.В. Артюхин


УТВЕРЖДЕНО:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор


А.Н. Серов


**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА**

**Клинические рекомендации
(протоколы диагностики и ведения больных)**

Москва 2017



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рехмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-38

02.03.2017 № 15-4/10/6-7676
На № _____ от _____

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями медицинских организаций, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 54 л. в 1 экз.



Т.И. Жуклова

Любой случай инвазивного рака есть
результат упущенных возможностей
диагностики и лечения CIN

УТВЕРЖДЕНО:

Российского общества


МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рехмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

02.03.2017 № 15-4/10/16-7676

На № _____ от _____

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И
ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ П

Клинические рекомендации
(протоколы диагностики и ведения больных)

Москва 2017

Е.С. Сидорова
8 (495) 627-04-00 доб. 1547

Деструкция

Иммунокорректоры

Транслокация и
трансформация вируса

Неспецифические
препараты

Фотодинамическая
терапия

Цитотоксические
препараты

Профилактическая
вакцинация

Подходы к терапии ВПЧ

(Russomano F. 2000г., Snyder S.M. 2011г.,
Роговская С.И., Липова Е.В. 2014г)

Нужна ли
стимуляции
клеточного звена
иммунитета при
ВПЧ?

CIN это
всегда
деструкция?

Когда и
сколько
можно
наблюдать
пациентку?

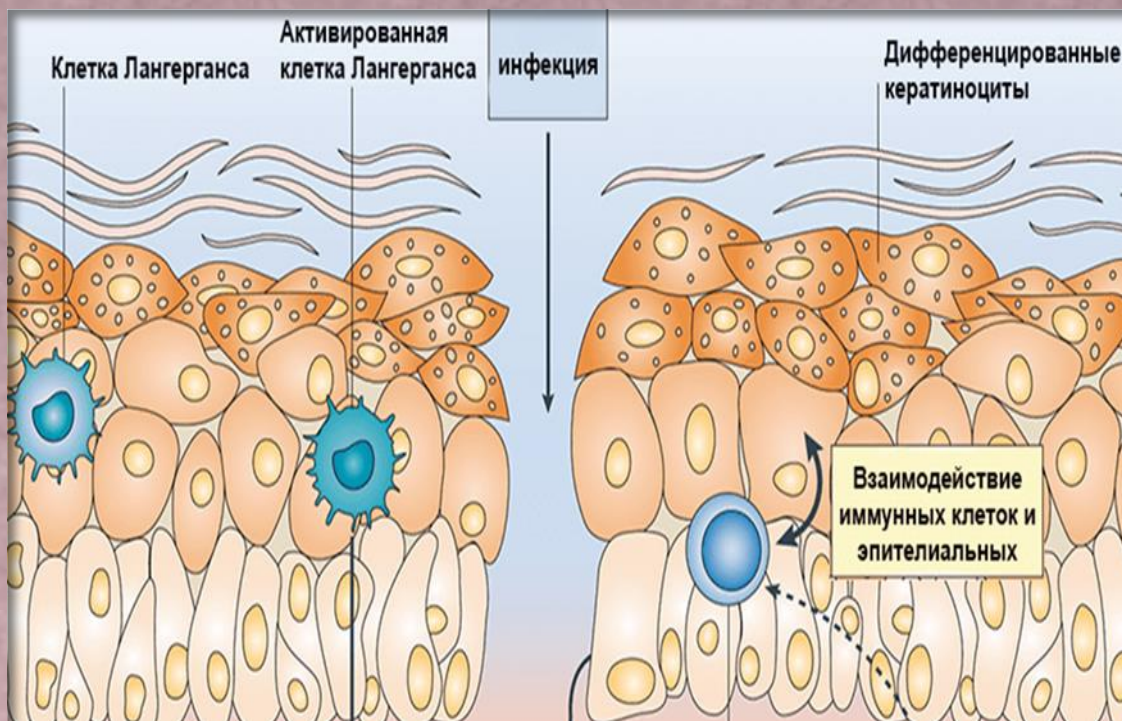
Что
эффективнее
деструкция без
стимуляции
иммунитета?

А не наносим
ли мы вред
организму
стимулируя
иммунитет?

А может надо
делать
деструкцию в
комплексе с
иммунотерапией?



Особенности патогенеза и основные этапы течения инфекции



Репликационный цикл ограничен эпителием

Нет виремии

Нет цитолиза

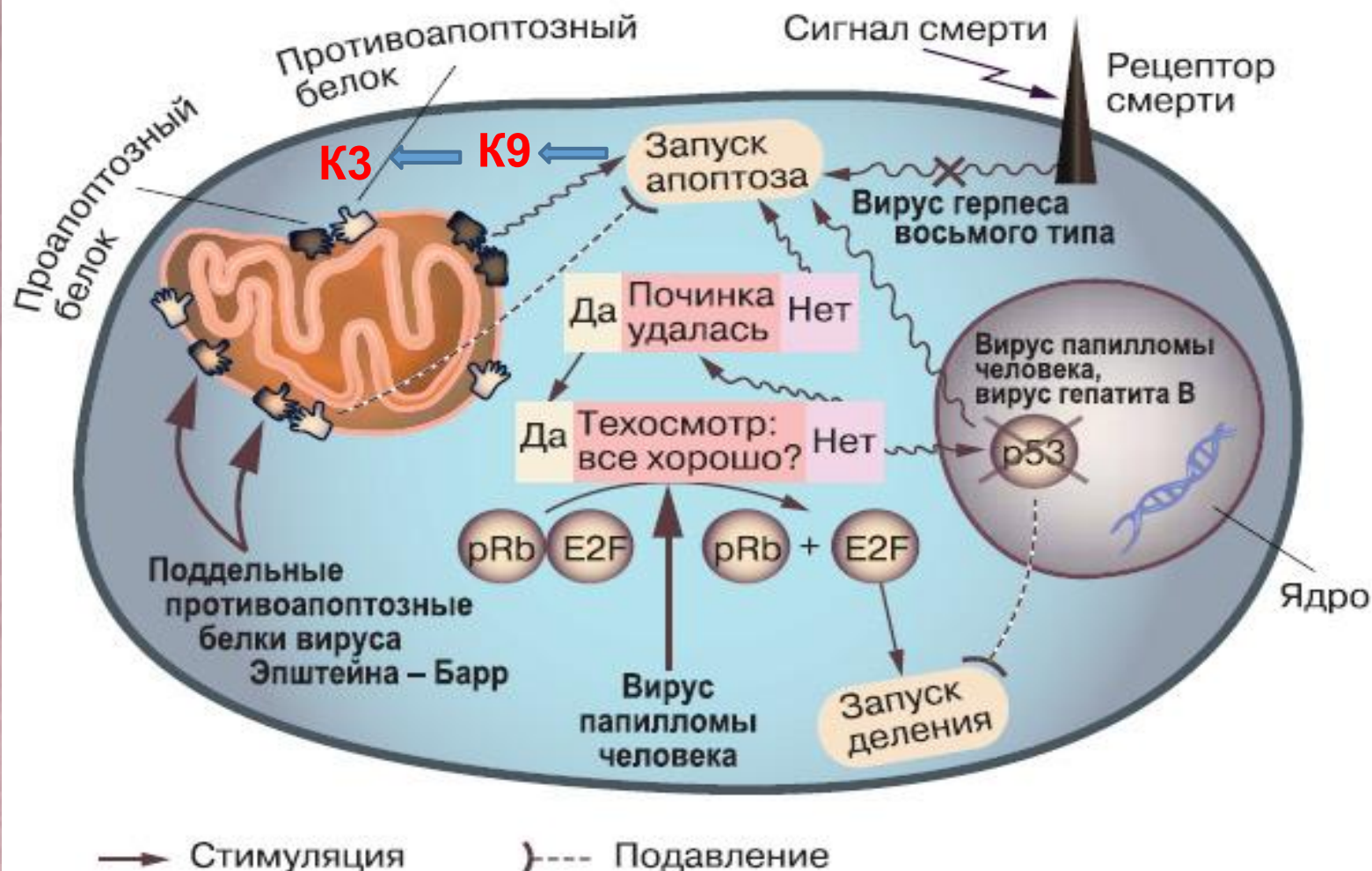
Нет воспаления

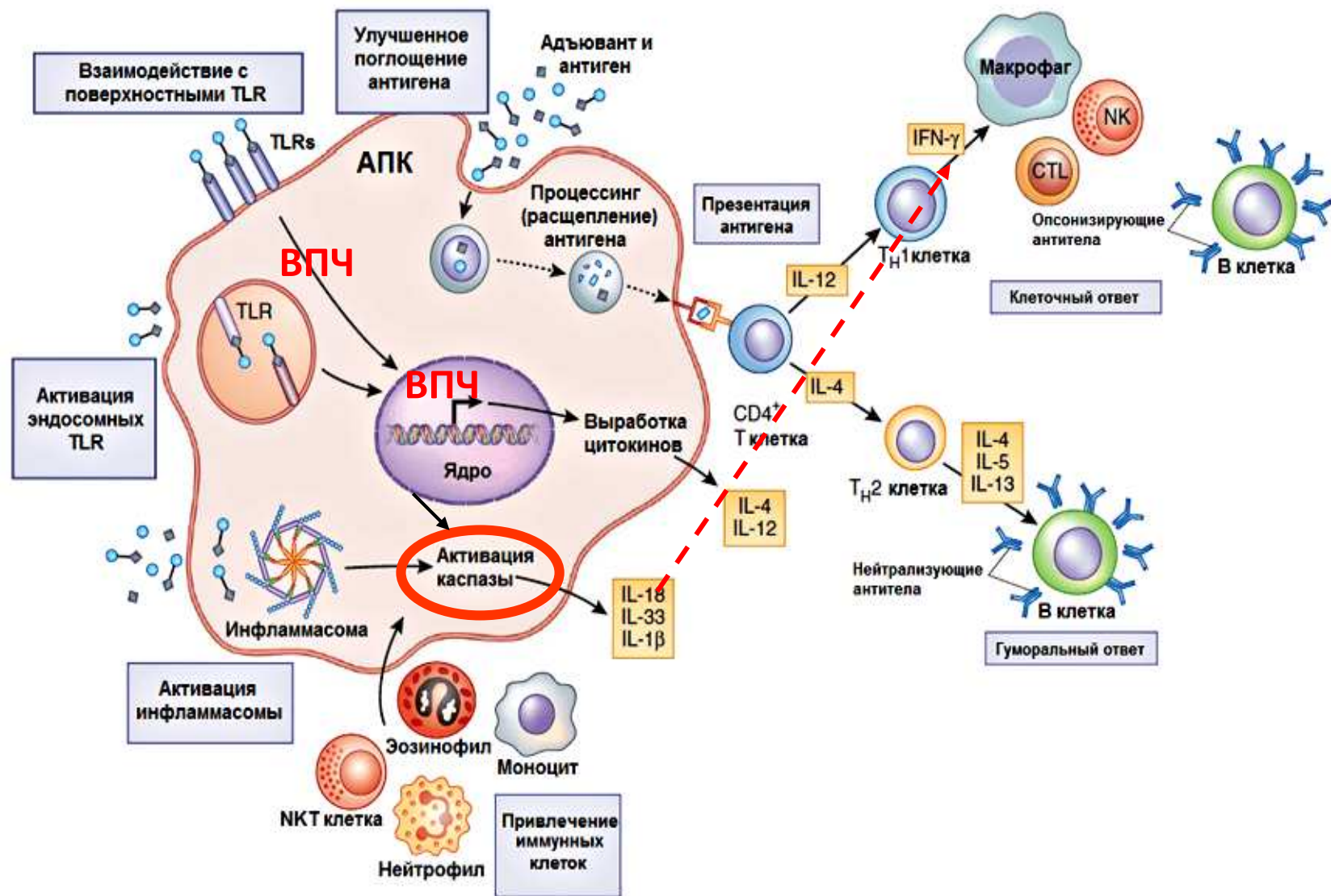
Местная иммуносупрессия за счет действия вирусных белков

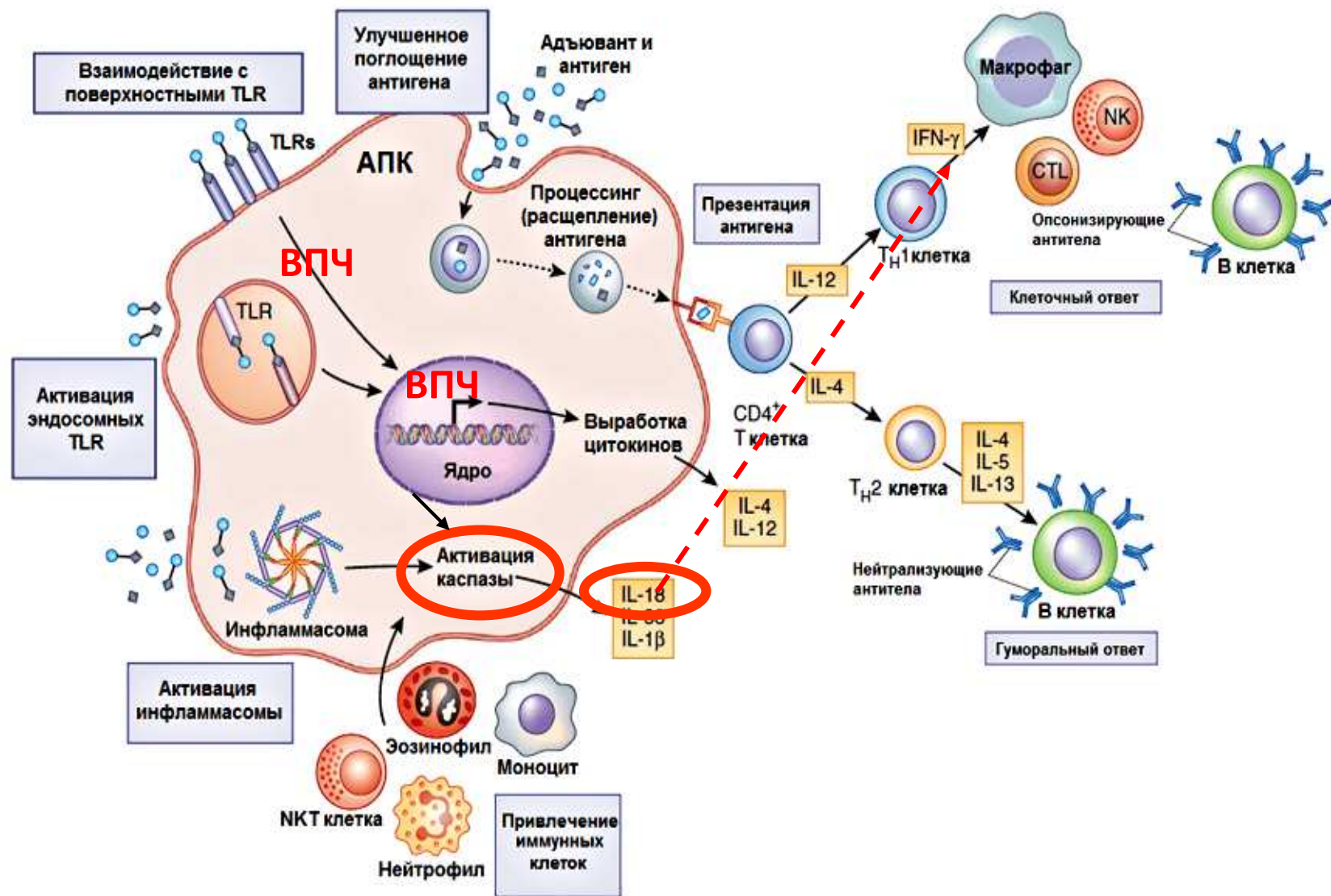
ВПЧ «обманывает» иммунные защитные механизмы, что позволяет ему персистировать!

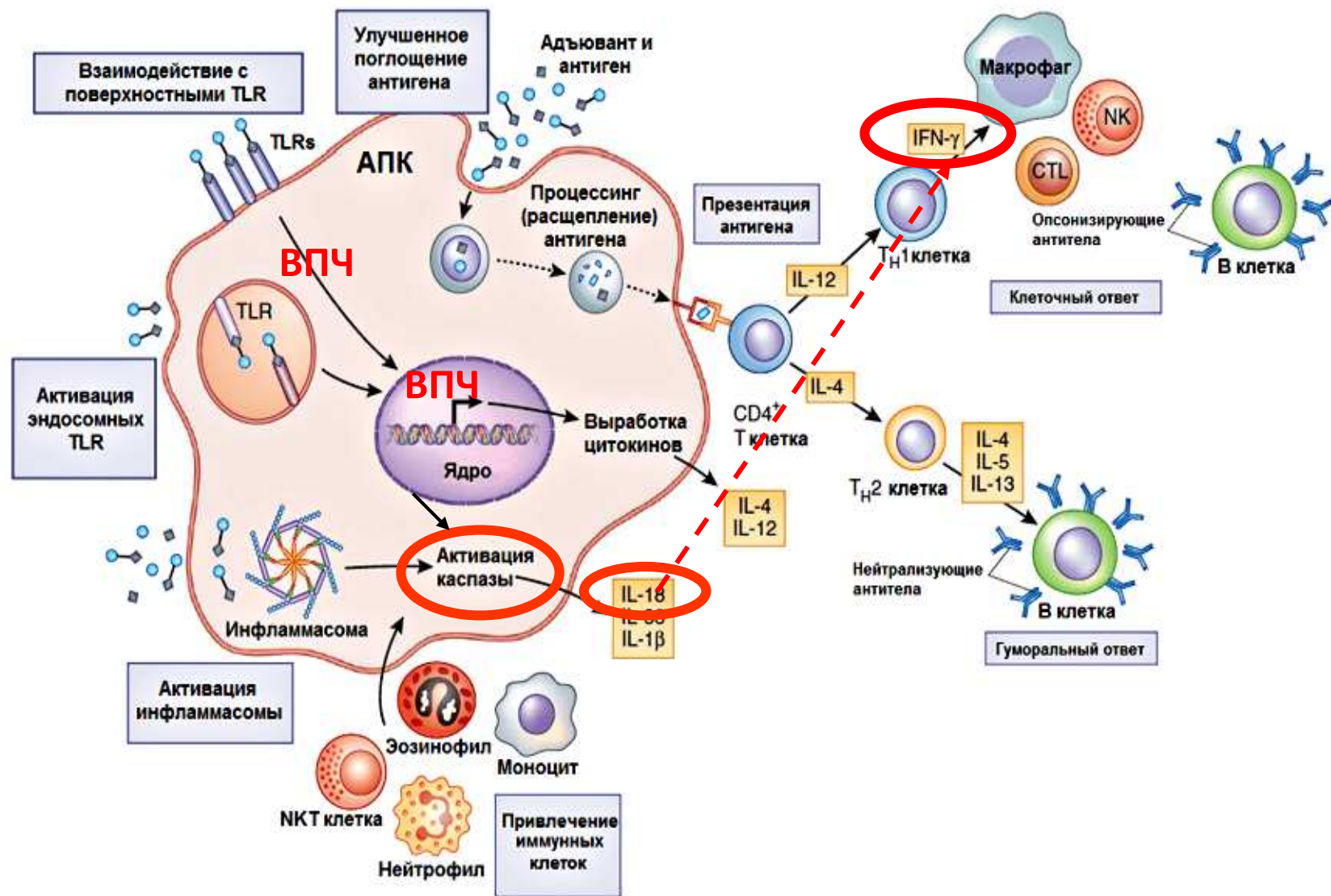
1. Stanley M, et al. *Vaccine* 2006; 24S1:S1/16–S1/22;
2. Trottier H & Franco EL. *Am J Manag Care* 2006; 12:S462–S472.

Как клетка противодействует ВПЧ изнутри?











Современные возможности целенаправленной стимуляции клеточного звена иммунитета

Дефицит иммунитета способствует рецидиву заболевания

развитие предраковых и раковых процессов. Наличие высокоонкогенных типов ВПЧ и их персистенция в течение 2 лет и более резко повышают риск развития CIN и рака шейки матки. При анализе исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при CIN I регрессия наблюдается в 57% случаев, персистенция в 32%, прогрессия в 11%, а развитие инвазивного рака только в 1% случаев. В то же время при выявлении CIN III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия лишь в 32%. Наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, наблюдается при инфицировании ВПЧ 16 и 18 типов [2, 8]. Согласно данным Lowy D. R., 70% случаев рака шейки матки обусловлено 16 и 18 типами, а 20% — 31, 33, 45, 52, 58 типами ВПЧ [9].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Одна из основных задач профилактики заболеваний

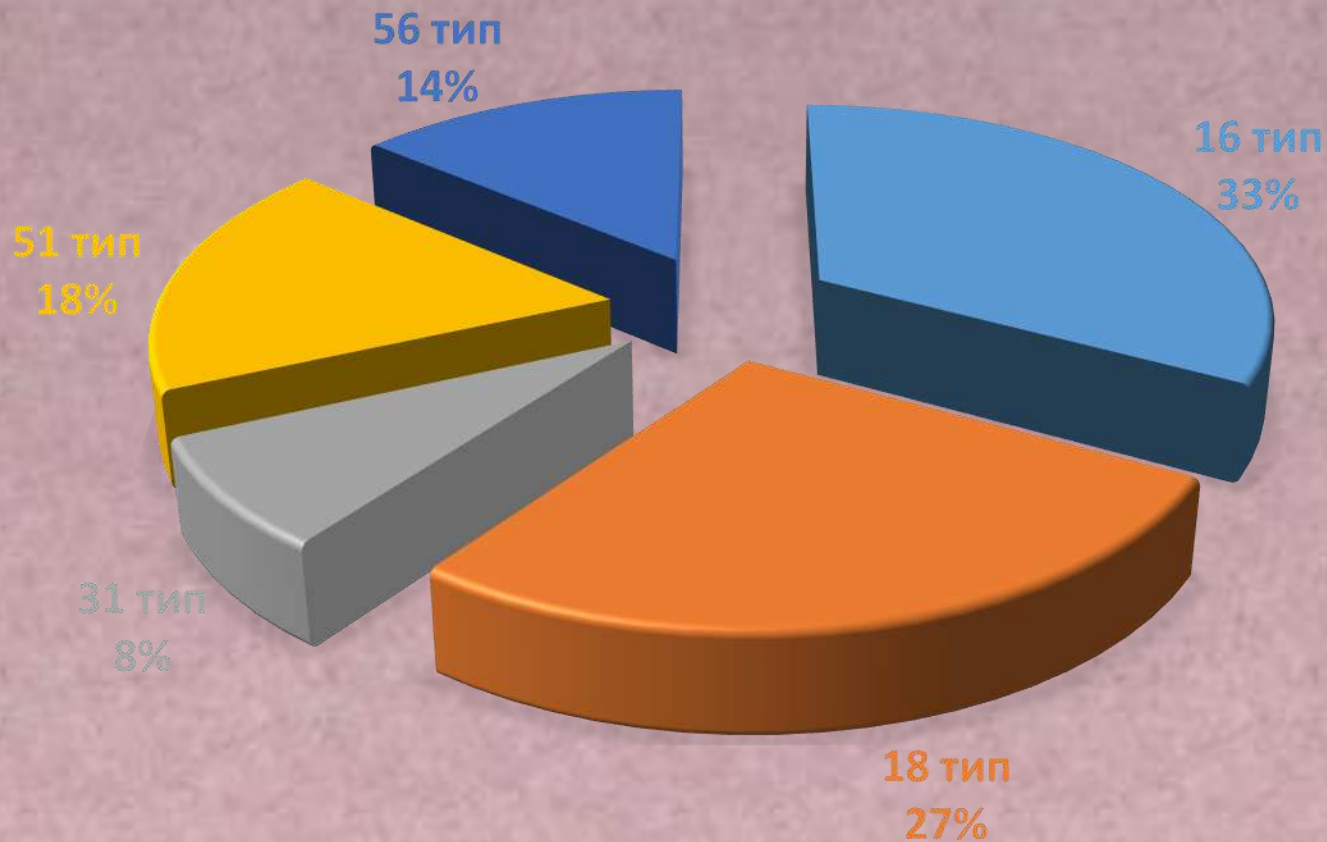
Задачи исследований:

- ✧ Изучить эпидемиологию ВПЧ в Пензенской области и республике Мордовия
- ✧ Определить экспрессию генов каспаз 9,3 в клетках эпителия шейки матки при ВПЧ – ассоциированной CIN I.
- ✧ Изучить состояние иммунной системы посредством определения уровня интерлейкина 18 и интерферона гамма при ВПЧ – ассоциированной CIN I.
- ✧ Исследовать эффективность применения иммуномодулирующей противовирусной терапии препаратом Аллокин альфа при ВПЧ ассоциированной дисплазии 1 степени тяжести(по средством оценки отсутствия вируса или снижения вирусной нагрузки менее 3 lg).

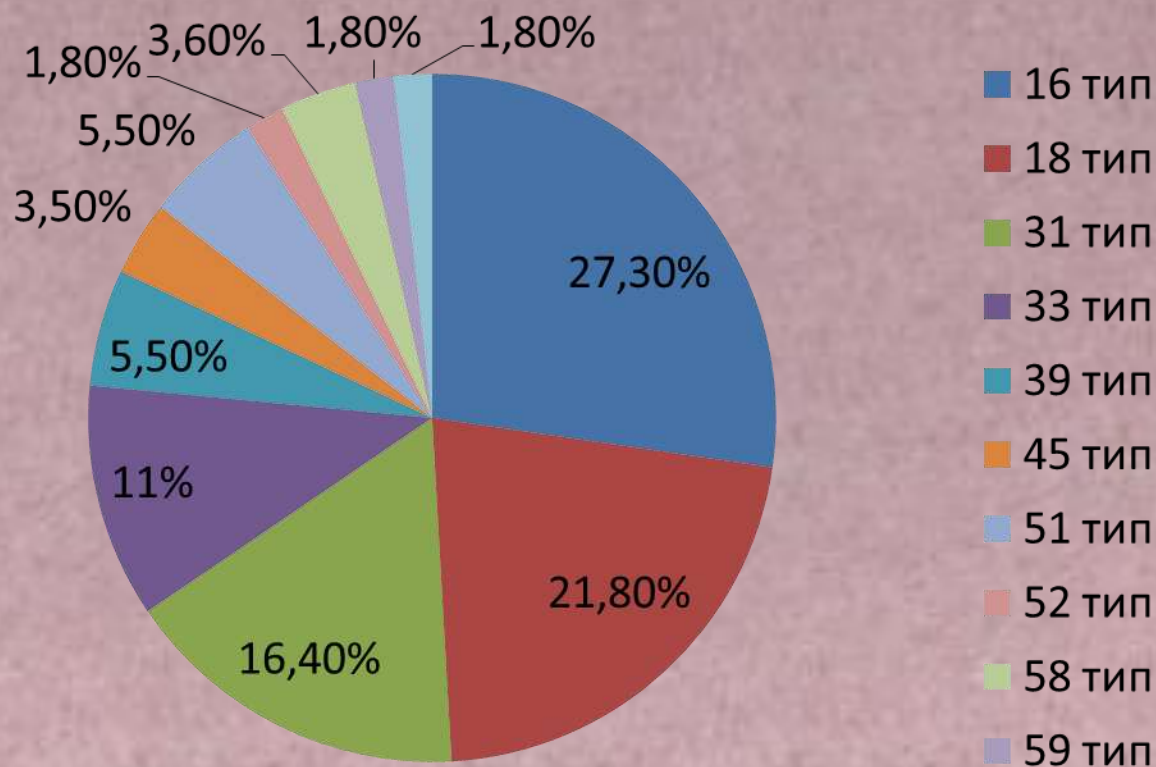
Действие на иммунную систему



Распространенность серотипов ВПЧ ВКР в республике Мордовия



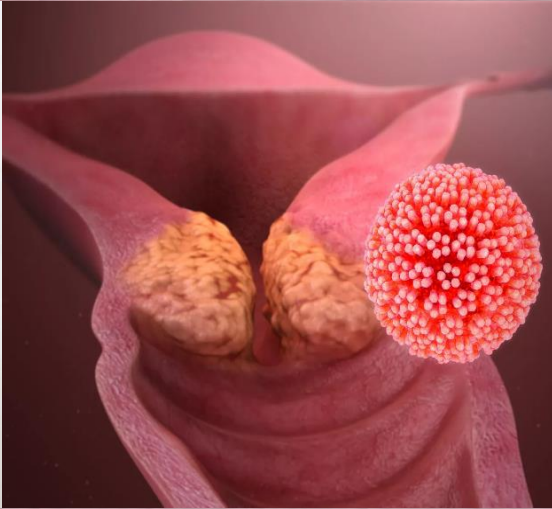
Распространенность серотипов ВПЧ ВКР в Пензенской области



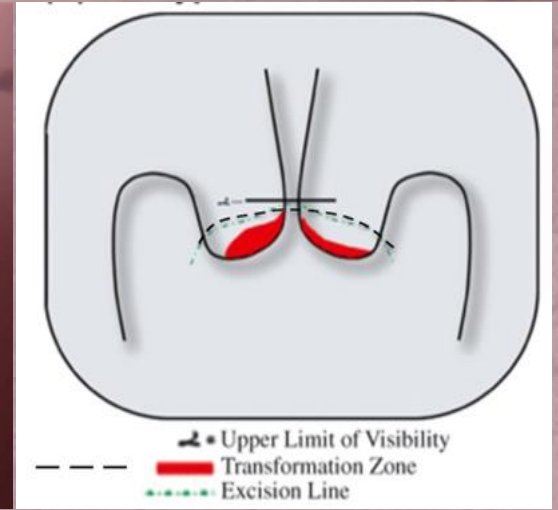
Критерии включения



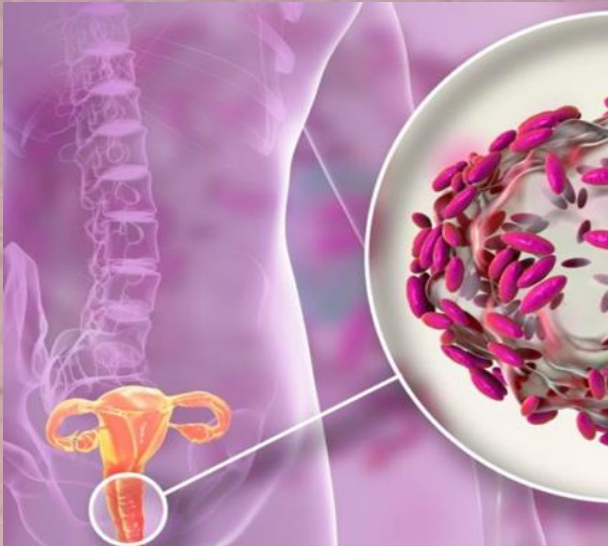
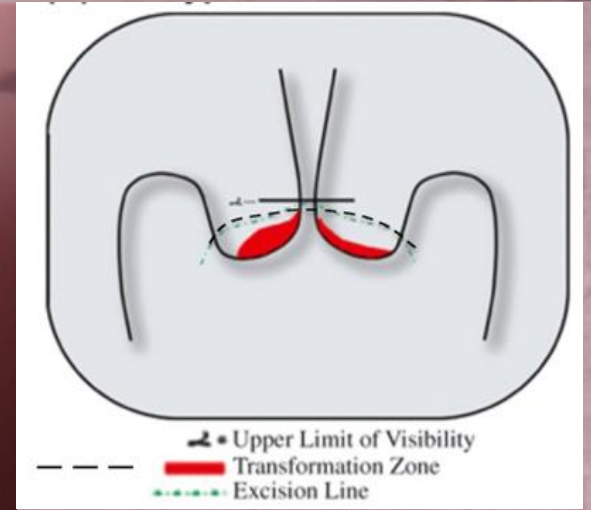
Критерии включения



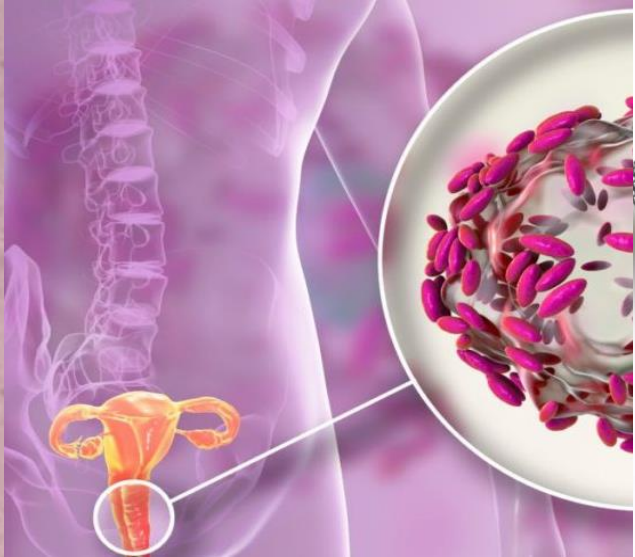
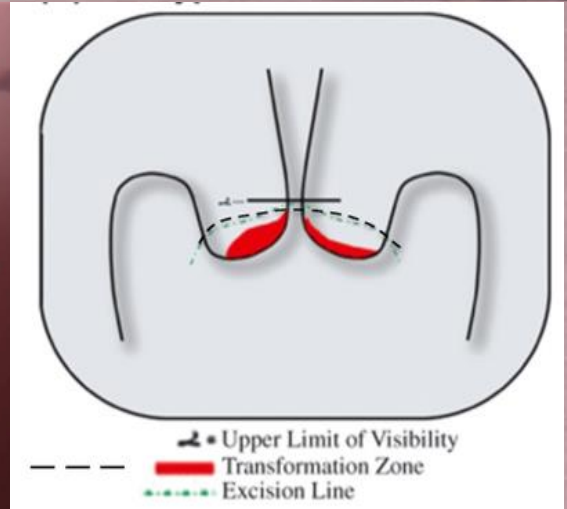
Критерии включения



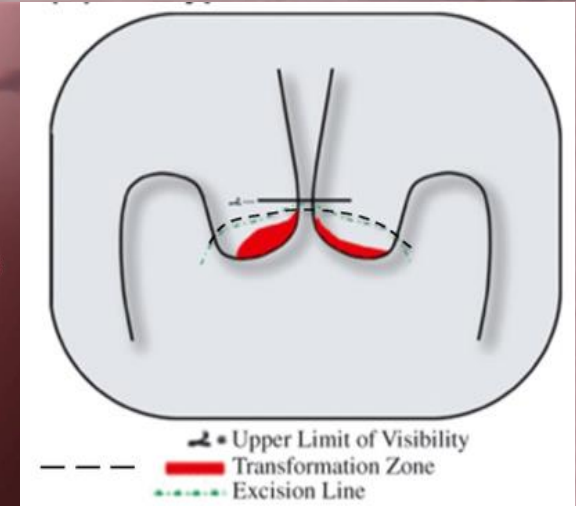
Критерии включения



Критерии включения



Критерии включения



I группа



1 группа
пациенток с CIN I
(n=27) получала
терапию
Аллофероном по
схеме согласно
протоколу с
оценкой
эффективности.

II группа



2-ая группа
пациенток с CIN I
(n=28) проходила
динамическое
наблюдение в
течение 3 и 6
месяцев.

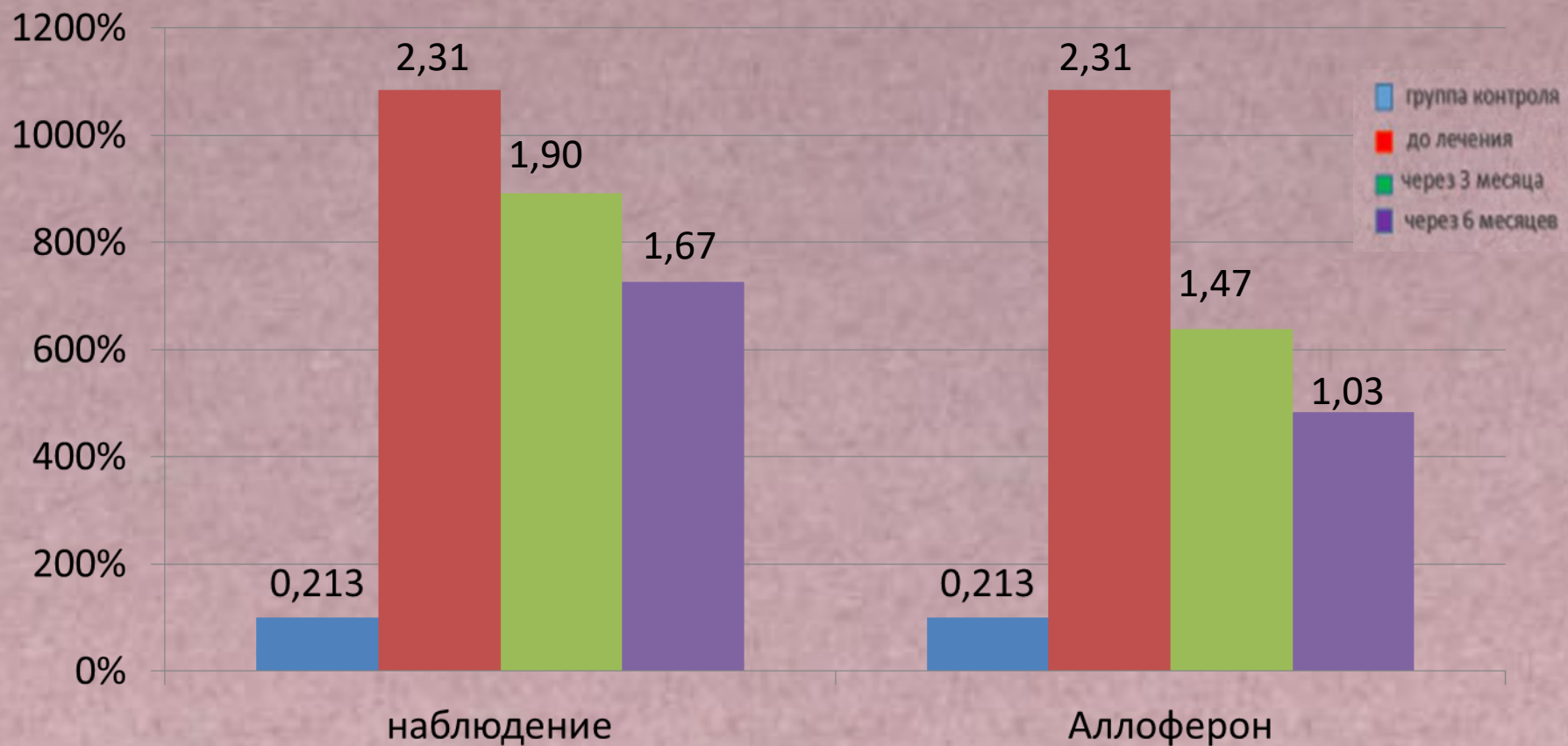
группа контроля



Здоровые
женщины
(n=40)

* Согласно клиническим рекомендациями МЗ РФ от 02.11.2017 г «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» у пациенток с CIN I выжидательная тактика возможна до 18-24 месяцев, с обязательным цитологическим контролем мазка из шейки матки и цервикального канала.

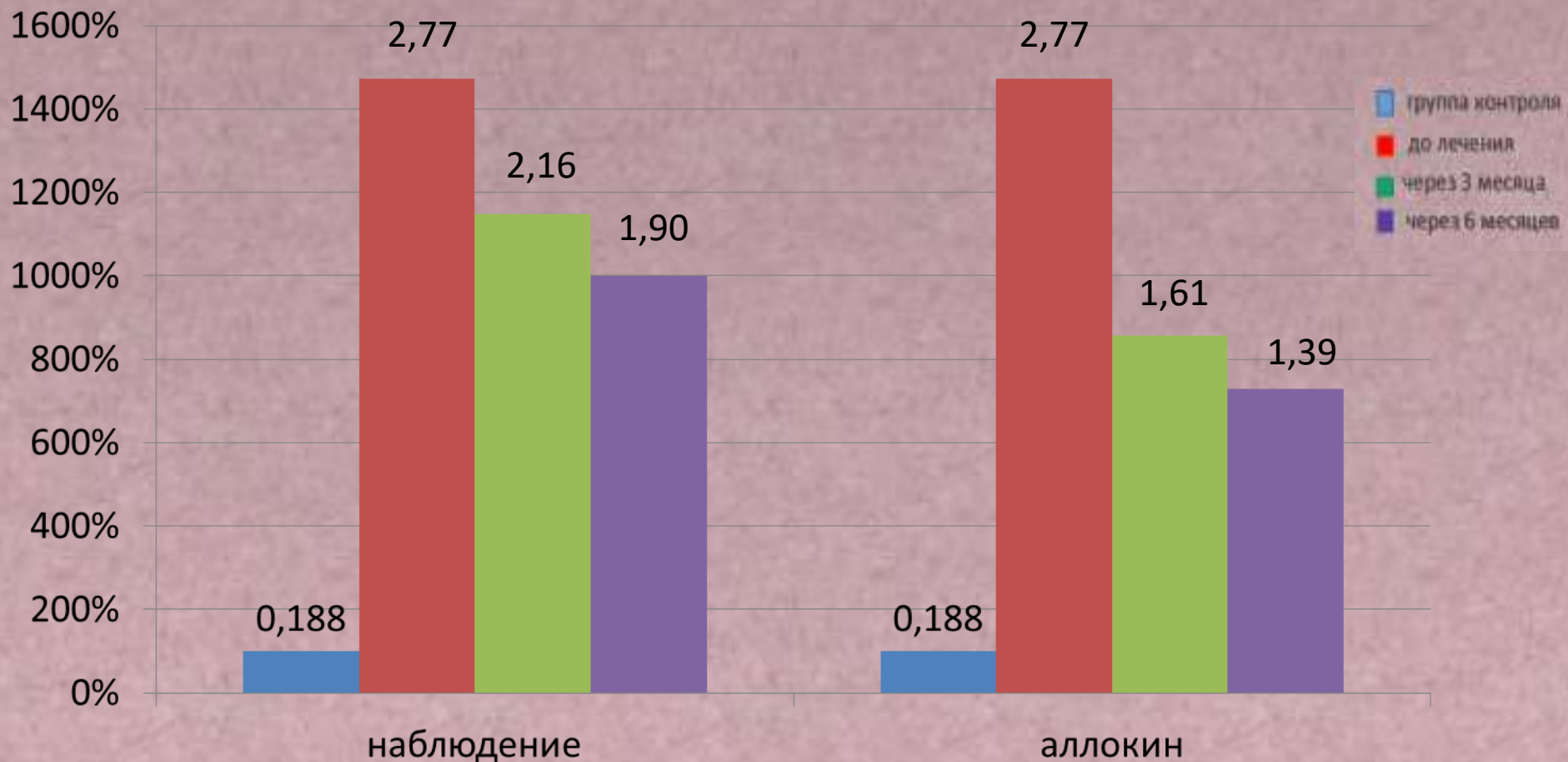
Изменения показателей каспазы 9



1.Виноградова О.П. Артемова О.И. Изменение параметров маркеров апоптоза при конференции « Инновационные подходы к современной науке» г. Москва. 2019.С.17-26. ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. Сборник статей по материалам LVI международной научно-практической конференции.

2.Артемова О.И., Виноградова О.П. Апоптоз при патологиях шейки матки: изменение маркеров. Уральский медицинский журнал.2019. №11.С.76-90

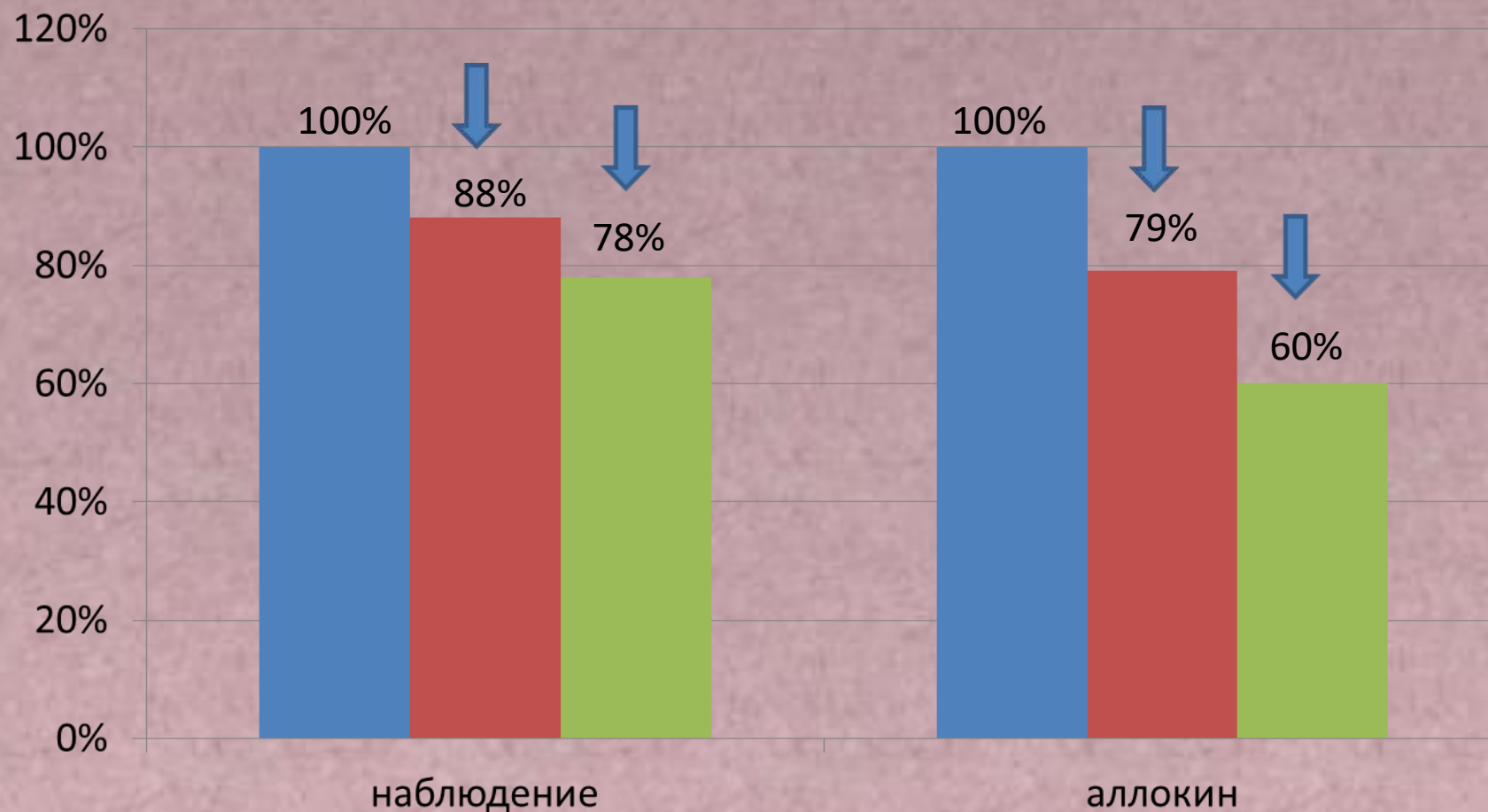
Изменения показателей каспазы 3



1.Виноградова О.П. Артемова О.И. Изменение параметров маркеров апоптоза при конференции « Инновационные подходы к современной науке» г. Москва. 2019.С.17-26. ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. Сборник статей по материалам LVI международной научно-практической конференции.

2.Артемова О.И., Виноградова О.П. Апоптоз при патологиях шейки матки: изменение маркеров. Уральский медицинский журнал.2019. №11.С.76-90.

Динамика излечиваемости (через 3 и 6 месяцев)



1. Виноградова О.П., Артемова О.И. Изменение параметров маркеров апоптоза при конференции « Инновационные подходы к современной науке» г. Москва. 2019. С.17-26. ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. Сборник статей по материалам LVI международной научно-практической конференции.

2. Артемова О.И., Виноградова О.П. Апоптоз при патологиях шейки матки: изменение маркеров. Уральский медицинский журнал. 2019. №11. С.76-90.



Выводы 1:

- Внедрении ВПЧ в естественную жизнь клетки запускает процесс апоптоза, так как вирус выступает триггером.
- Сам процесс самоуничтожения клетки является многоэтапным и поликаскадным с участием иницирующей каспазы 9 и эффекторной каспаз 3.
- Анализируя результаты ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN I очевидно, что предлагаемый комплексный подход с использованием противовирусного иммуномодулирующего препарата Аллокин альфа, в сравнении с динамическим наблюдением, имеет более высокую клиническую эффективность.

I группа



1 группа
пациенток с CIN I
(n=43) получала
терапию Аллокин
альфа по схеме
согласно
протоколу с
оценкой
эффективности.

II группа



2-ая группа
пациенток с CIN I
(n=43)
проходила
динамическое
наблюдение в
течение 3 и 12
месяцев.

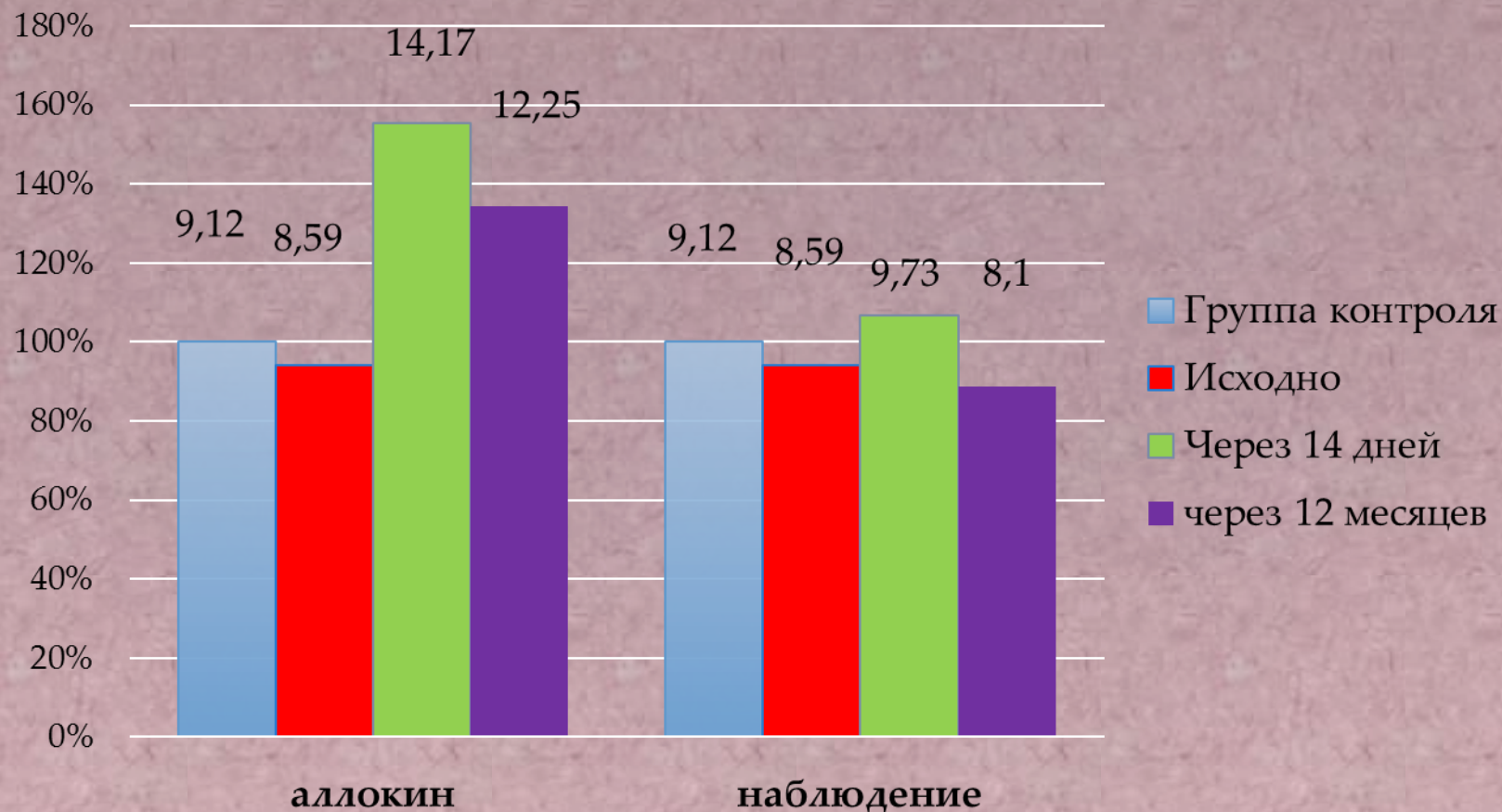
группа контроля



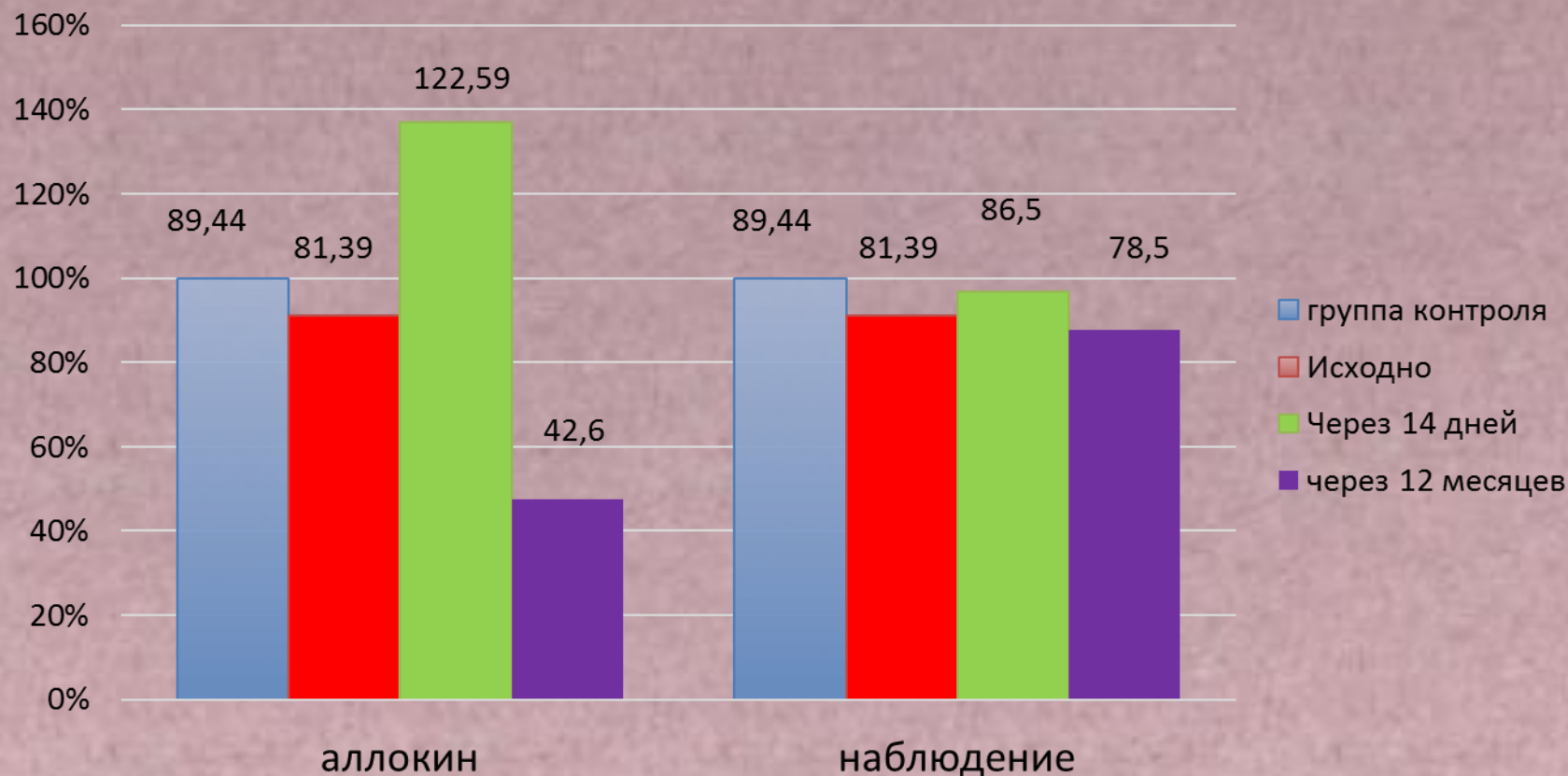
Здоровые
женщины
(n=43)

* Согласно клиническим рекомендациями МЗ РФ от 02.11.2017 г «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» у пациенток с CIN I выжидательная тактика возможна до 18-24 месяцев, с обязательным цитологическим контролем мазка из шейки матки и цервикального канала.

Концентрация ИЛ-18 (пг/мл) в цервикальной слизи исследуемых групп женщин с CIN I

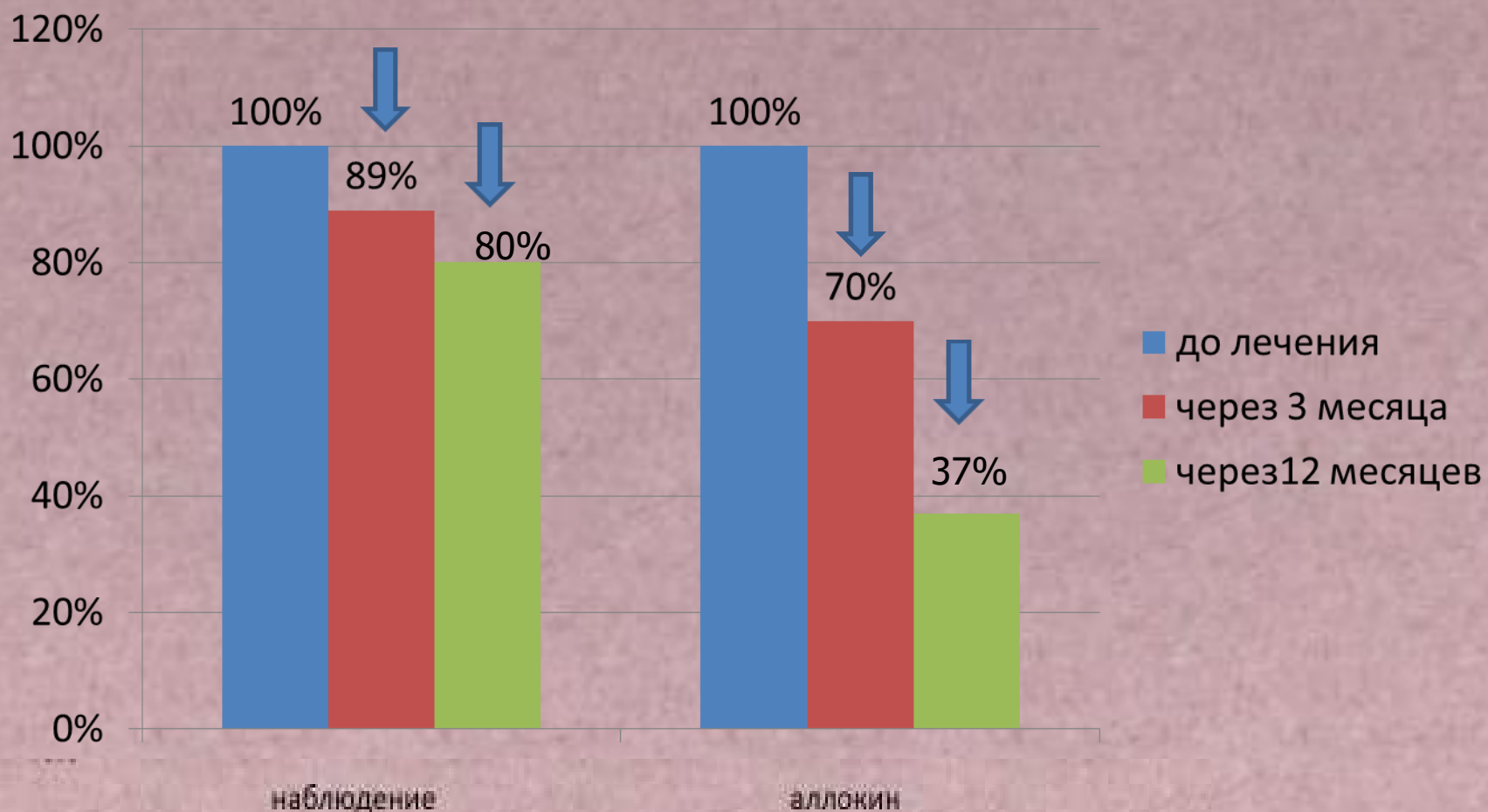


Концентрация IFN- γ (пг/мл) у женщин с CIN I, ассоциированной папилломавирусной инфекцией



Елифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени / Акушерство и гинекология. 2020; 3: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3>.

Динамика ВПЧ излечиваемости (через 3 и 12 месяцев)





Выводы 2:

- Полученные результаты показателей цитокина (IL-18) свидетельствуют о сдвиге в пользу клеточного иммунитета, стимуляции IFN гамма и Fas-ligand опосредованного апоптоза, что является отражением перисистирующего течения папилломавирусной инфекции.
- Сравнительные результаты применения препарата с иммуномодулирующим и противовирусным действием доказывают необходимость иммунокоррекции вирус-индуцированного интраэпителиального поражения 1 степени (CIN 1) и использование комплексного подхода к лечению.

Системная противовирусная и иммуномодулирующая терапия должны соответствовать стандартной тактике



В.Н. Прилепская ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. №5, 2017
С.И. Роговская ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии. Под редакцией Радзинского В.Е. Status Praesens, 2017

ВПЧ активизируется на фоне **ослабленного иммунитета**

ВПЧ-обусловленная патология шейки матки **может рецидивировать** даже после деструктивного лечения (20–30%)

Элиминация вируса происходит при хорошем иммунитете



Противодействуй
болезни вначале;
поздно думать о
лекарствах, когда
болезнь укоренилась
от долгого
промедления.

{ Овидий.

**Благодарю за
внимание!**

с уважением, Ваша Виноградова О.П.

