

ПАПИЛЛОМОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ



ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Качалина О.В., д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО
Нижний Новгород 2018

По результатам крупного глобального исследования было установлено, что **среди здоровых женщин вирус папилломы человека обнаруживается в 11,7% случаев** (Bruni L., Diaz M. et al., 2010)

у мужчин данный показатель

может достигать 93% (Smith J.S., Gilbert P.A. et al., 2011)

По данным **российской статистики** на долю ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (ЗНО) приходится **5%** в структуре общей онкологической заболеваемости, причем **25% из них локализованы вне половой сферы**

Структура данных заболеваний в России представлена:

раком шейки матки — 69,1%

раком рта, глотки и гортани — 22,2%

раком вульвы и влагалища — 4,4%

раком анального канала — 3,4%

раком полового члена — 1% (Костин А.А., Старинский В.В. и др., 2016)

**По результатам анализа образцов ткани из 39 стран мира
было установлено, что ДНК ВПЧ присутствует:
в 86,7% образцов влагалищной интраэпителиальной
неоплазии**

в 28,6% случаев рака вульвы

**Наиболее встречаемыми типами были 16 (72,5%), 33
(6,5%) и 18 (4,6%)** (de Sanjosé S., Alemany L. et al., 2013)

**Согласно результатам другого исследования у 68,8%
пациенток с инвазивным раком вульвы и у 97,1%
пациенток с неоплазией вульвы выявляется ВПЧ, причем
почти у 50% и 80% пациенток, соответственно,
выявляется тип 16** (Gargano J., Wilkinson E. et al., 2012)

Наиболее изученным ВПЧ-ассоциированным раком является **рак шейки матки**

Согласно крупному мета-анализу, включившему анализ 243 публикации, за 20 лет (с 1990 по 2010 гг.) общая встречаемость папилломавирусной инфекции у пациенток с РШМ составляет 89,9%

у пациенток с плоскоклеточным раком данный показатель достигает 90,9%

у пациенток с аденокарциномой — 82%

Наиболее встречаемыми типами вирусов в данной группе пациенток являются ВПЧ-16 (в 56,5% случаев)
и ВПЧ-18 типа (в 16%)

(Li N., Franceschi S. et al., 2011)

встречаемость ЦИН 3+ степени составляет 7,5 случаев на 1 тыс. пациенток, тогда как ЦИН 2+степени — 16,5 на 1 тыс.

(Ogilvie G., Krajden M. et al., 2017)

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

В России РШМ занимает **второе** место по распространенности среди злокачественных новообразований женщин до 45 лет и **первое** по количеству потерянных лет

За последние 10 лет **среднегодовой темп прироста** стандартизированного показателя заболеваемости цервикальным раком составил **1,95%**

За последние 12 лет в Московской области наблюдается **рост заболеваемости раком шейки матки** с **7,9** в 2002 году до **21.1** на 100 000 женского населения

В 2014 году в Московской области было выявлено **799** случаев РШМ, **12.3%** заболевших женщин **умерло** от РШМ на **1-м** году наблюдения

Смертность от рака шейки матки в МО выросла: в **2007** году она составила **4.7** на 100 000 тысяч женщин, а в **2014** году - **7.3** на 100 000 женщин

15-4/10/2-7676

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

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

02 ноя 2017— №

15-4/10/2-7676

На № _____ от _____ государственных учреждений науки

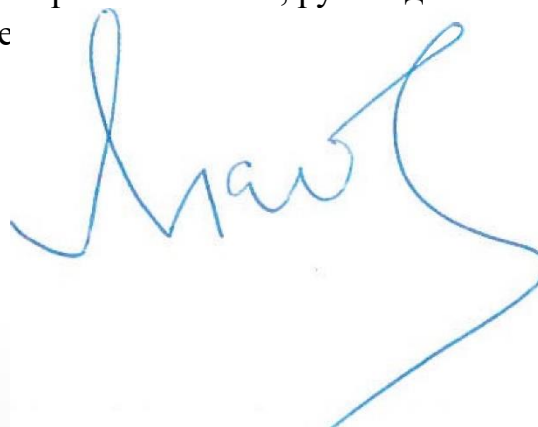
Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

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-гинекологическое образование в учебном процессе.

Приложение: на 54 л. в 1 экз.

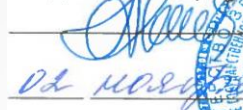


Т.В. Яковлева

СОГЛАСОВАНО: УТВЕРЖДЕНО:

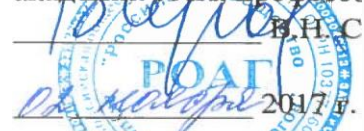
Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Российской

Федерации по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор


Л.В. Аламян
02 ноября 2017 г.


Президент Российского общества

акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор


В.Н. С.
02 ноября 2017 г.


ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

Клинические рекомендации
(протоколы диагностики и ведения больных)

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

- Исторически основным методом диагностики РШМ являлось **цитологическое исследования эксфолиативного материала с шейки матки**, предложенное Папаниколау в сороковых годах прошлого века
- Понимание роли ВПЧ в канцерогенезе РШМ привело к разработке двух важных подходов к профилактике: **вакцинации против ВПЧ и ВПЧ-тестирования для скрининга и ранней диагностики предрака и РШМ**
- В естественной истории ВПЧ ВКР 80-90 % инфицированных спонтанно элиминируют вирус в среднем в течение 18-36 месяцев без развития CIN
- Риск развития предрака и РШМ имеют только женщины с длительной персистенцией ВПЧ ВКР

Использование ВПЧ-тестирования позволяет выявлять значительно больше предраковых поражений по сравнению только с цитологическим скринингом и **увеличить межскрининговый интервал до 5 лет**. В связи с этим, несмотря на удорожание **скрининг с использованием двух инструментов не оказывается более затратным**

В условиях предполагаемой повсеместной вакцинации от инфицирования ВПЧ ВКР первичным звеном скрининга станет ВПЧ-тестирование как наиболее эффективный и экономически целесообразный вариант

- **Унифицированная гистопатологическая номенклатура с единым набором диагностических терминов для всех ВПЧ-ассоциированных преинвазивных поражений нижнего отдела генитального тракта - классификация Bethesda - отражает современные знания о роли ВПЧ в этиопатогенезе предрака и РШМ, влагалища и вульвы, базируется на различиях в тактике ведения больных и содействует взаимопониманию различных медицинских специалистов - цитологов, гистологов, акушеров-гинекологов, онкологов**
- Эти определения используются в качестве цитологических заключений Терминологической системы Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS), предполагающих наиболее вероятные гистологические соответствия

В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки

Показания к применению ВПЧ-теста:

цервикальный скрининг- у женщин старше 30 лет

диагностика CIN

оценка эффективности лечения и мониторинга больных после лечения

разделение (сортировка) женщин с аномальными результатами мазков от ASCUS и более в возрасте от 25 до 65 лет

оценка эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций

- **Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 месяцев после деструкции/эксцизии на основании Пап-теста, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата комбинированного тестирования указывают на отсутствие поражения**
- **Позитивный результат ВПЧ-теста, даже при наличии нормальной цитологии, часто свидетельствует о неудаче эксцизии**
- **Рецидив или неизлеченность после хирургического вмешательства наблюдается у пациенток вследствие персистенции ПВИ или неполного иссечения патологического участка**

Методика получения материала для ВПЧ-исследования

1. Щеточкой возьмите мазок-соскоб из зоны трансформации с переходной зоной и крипт цервикального канала — щеткой, вращательными движениями обрабатывается сначала часть эктоцервикса, затем она вводится в нижнюю треть канала, где производится 3-5 оборотов
2. Поместите щеточку в специальный контейнер с консервантом
3. Промаркируйте контейнер: напишите имя женщины, номер амбулаторной карты или истории болезни и дату

Самостоятельный забор материала для тестирования на ВПЧ ВКР-

**вариант скрининга с самозабором вагинальных
выделений при помощи специальных устройств**

После забора материала отделяющийся рабочий наконечник инструмента погружается в промаркированную пробирку и отправляется по почте в централизованную лабораторию с заполненной анкетой с указанием обратной связи- электронной почты или мобильного телефона

При положительном результате больная направляется к гинекологу для дообследования

Эффективность ВПЧ-тестов при самостоятельном заборе вагинальных выделений достаточно высока, большинство пациенток (особенно до 30 лет), проявляют приверженность к данному методу, поэтому данный способ следует рассматривать как достойную альтернативу исследованию образцов на ВПЧ ВКР, забранных специалистами

Тест для самозабора экономически менее затратен, чем визит к врачу, и **при условии хорошей информированности может иметь широкое применение, повысить численность населения, участвующего в программах скрининга на рак шейки матки**

•



Нобелевский лауреат стал почетным доктором ННГУ

02.09.2014 лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии Харальд цур Хаузен получил диплом почетного доктора Нижегородского госуниверситета им. Н.И. Лобачевского.

Диплом и мантию ему вручил ректор ННГУ Евгений Чупрунов.

На церемонии присутствовал глава Нижегородской области Валерий Шанцев.

Немецкий медик и ученый прочел лекцию

«Предотвращение рака с помощью вакцинации»

ПРОФИЛАКТИКА РШМ (ВОЗ, 2014)

Первичная профилактика: вакцинация против вируса папилломы человека (ВИЧ), ориентированная на подростков в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни

Вторичная профилактика: доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки

Третичная профилактика: доступ к лечению РШМ и ведение женщин любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и паллиативную помощь

Вакцинопрофилактика

- В РФ зарегистрированы 2 вакцины: двух- и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6,11,16, 18 типов. Готовится регистрация девятивалентной вакцины. Рекомендуемый возраст вакцинации: от 9 до 45 лет. Вакцинация против ВПЧ-ВКР в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается за счет средств ФОМС и может быть проведена за счет личных средств граждан или иных средств предусмотренных законодательством РФ

Схемы вакцинации ВОЗ (2014)

- Для девочек младше 15 лет (оптимально — в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 месяцев). Если интервал между 1 и 2 дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации
- Для девочек старше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1-2, 6 месяцев

- Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1—2 недели после выздоровления, или в период реконвалесценции, или ремиссии
- Противопоказанием к вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент
- При наступлении беременности после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде.
- Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Однако, учитывая профилактический характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятность первичного инфицирования ВПЧ-ВКР в период лактации, от вакцинации следует воздержаться, поскольку риски вреда для младенца превышают предполагаемую пользу

- Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра. **Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано**
- Не установлено связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти- частота встречаемости данных осложнений не отличалась от таковой для общей популяции
- **Следует информировать женщин о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ**

Порядок наблюдения после вакцинации

- После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему PAP—тест, ВПЧ-тест, согласно действующим приказам

Ревакцинация

- Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины [38,39]

В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет

Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»:

Раздел VII. Порядок оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями, п. 84: При проведении профилактических осмотров женщин осуществляются цитологический скрининг на наличие атипических клеток шейки матки, маммография, УЗИ органов малого таза.»

Раздел VII. Порядок оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями, п. 85: Женщинам, отнесенным к I и II группам состояния здоровья, рекомендуются профилактические осмотры не реже 1 раза в год

Приложение № 20

Базовый спектр обследования в амбулаторных условиях: А - обязательный минимум обследований гинекологических больных : цитология мазков (РАР-тест). (...) (1 раз в год, далее – по показаниям)

Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»:
проведение цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального канала рекомендуется с частотой **раз в 3 года** **пациенткам с 21 года до 69 лет** за исключением случаев невозможности проведения исследования у девственниц и в связи с экстирпацией матки

Рекомендуется придерживаться следующего подхода к цервикальному скринингу:

Начало скрининга — 21 год

Конец скрининга 69 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга и отсутствии в течение 20 лет CIN II)

21-29 лет — цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в 3 года

30-69 лет — цитология/жидкостная цитология + ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет

Согласно мировым рекомендациям, ВПЧ-тестирование присутствует во всех вариантах скрининга при обнаружении аномальных результатов мазков

Эстриол улучшает качество цитологической диагностики

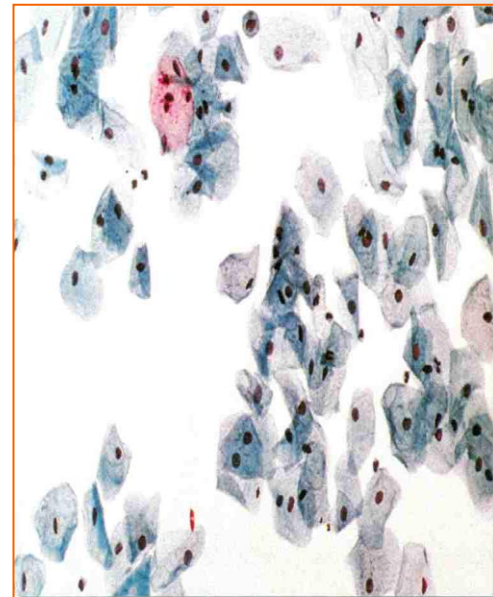
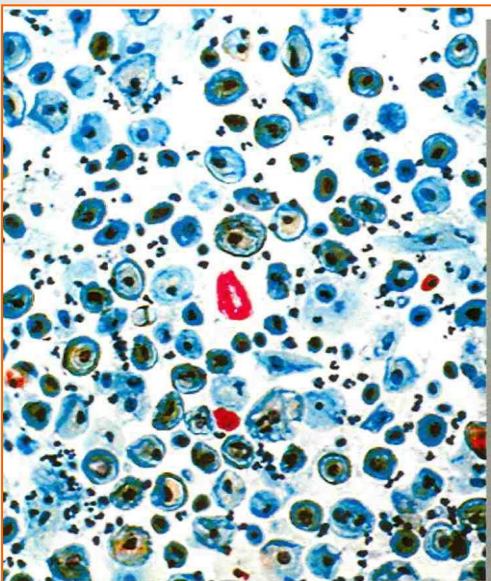
Изменение клеточного состава при атрофических процессах во влагалище затрудняет цитологическую диагностику

Атрофический вагинит:

Преобладание базальных и парабазальных клеток

После лечения эстриолом:

Наличие поверхностных и промежуточных клеток

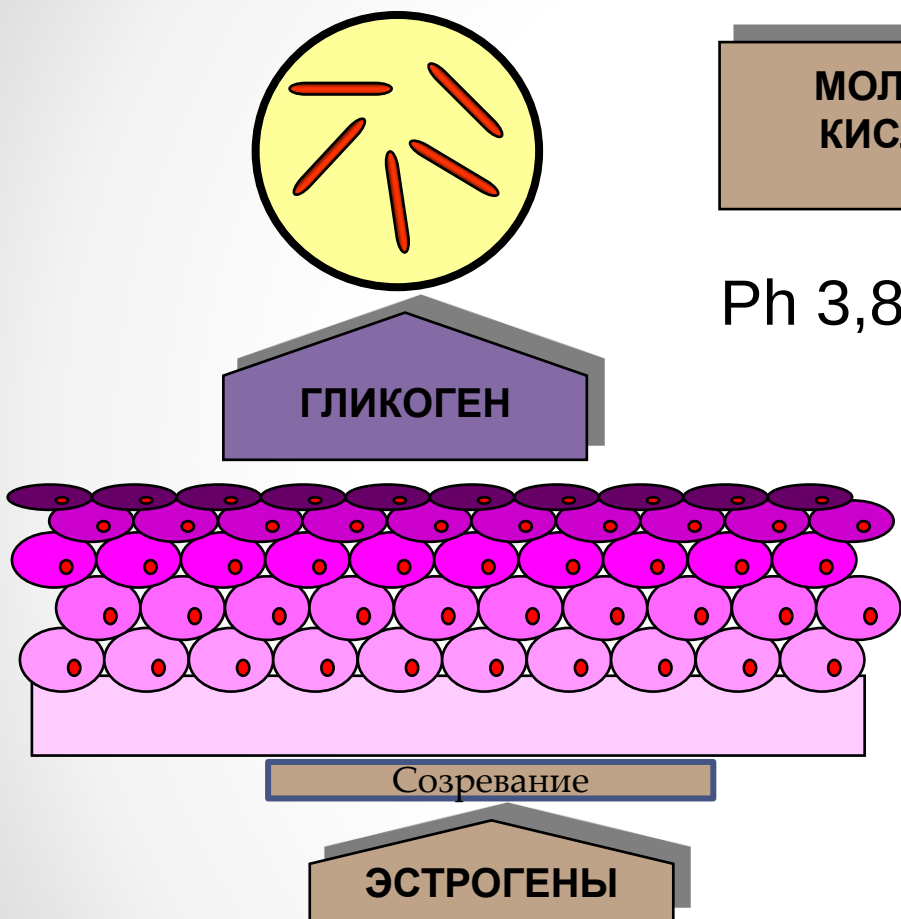


Применение **Овестина** при цитологическом обследовании позволяет дифференцировать атрофические клетки от атипических, тем самым **повысить качество цитологической диагностики** и сократить необходимость проведения дополнительных травматических процедур

Восполнение дефицита эстрогенов приводит к:

- **восстановлению митотической активности эпителия влагалища и уретры**
- **наращиванию промежуточного и поверхностного слоя клеток**
- **повышению выработки гликогена промежуточными клетками, который является субстратом для роста лактобактерий**
- **продукции лактобактериями молочной кислоты и формированию кислой РН среды влагалища**
- **гибели патогенных микроорганизмов и восстановлению здоровой микрофлоры влагалища**

Влияние Эстриола на микрофлору и созревание эпителия влагалища



Влагалищная флора обладает:¹

- **Ферментативным**
 - **Витаминообразующим**
 - **Иммуностимулирующим**
- свойствами**

¹Атрофический экзоцервицит и вагинит. Возможности терапии. М.Н.Костава, Л.К.Баширова ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова». Гинекология №2 2010.

Овестин – оптимальный баланс эффективности и безопасности

- созревание эпителия на фоне 1 дозы крема Овестин (0,5 г) ежедневно уже через 2 недели становится близким к пременопаузальному ¹
- уже через 1 месяц нормализует микрофлору влагалища на 61% путем естественной выработки лактобактерий организмом женщины ¹
- колонизация патогенной микрофлоры уменьшается в 2 раза на фоне терапии ¹
- благодаря присутствию рецепторов ER(альфа) в эпителии и ER(бэта) в гладко-мышечных стенках сосудов слизистой эстриол успешно восстанавливает как слизистую, так и кровоснабжение влагалища и уретры ^{1,2}

1. Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина «Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома», Эффективная фармакотерапия №36, 2015.

2. И.А.Аполихина, Е.Г. Сычева «Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами»,
Акушерство и гинекология, №4, 2015

Восполнение дефицита эстрогенов



*Raul Raz Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women Korean J Urol. 2011 Dec; 52(12): 801–808

*Theresa Anne Rowe, Manisha Juthani-Mehta, Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults Infect Dis Clin North Am. 2014 Mar;28(1):75-89;

Каждая капсула Триожиналя содержит 10^8 лактобактерий (норма 10^7 - 10^9 КОЭ/мл)

Лактобактерии Casei Rhamnosus 35 в составе Триожиналя начинают действовать сразу после растворения капсулы:

- разрушают биоплёнки условных патогенов, вытесняя их с поверхности эпителиальных клеток**
- образуют защитные биоплёнки на поверхности эпителия**
- подавляют рост условных патогенов и грибов рода Candida Albicans**

Существует необходимость в поиске новых критериев, которые помогут в ранней и корректной диагностике CIN и РШМ

Женщины, у которых выявляется ВПЧ методом качественной ПЦР, нередко **подвергаются необоснованно агрессивному лечению**, связанному с гипердиагностикой, а также лишними необоснованными тревогами пациента

Пациентки, имеющие даже незначительные эпителиальные изменения шейки матки ассоциированные с ВПЧ, **предпочитают более активные методы лечения, чем требуется**

Тем не менее, для эпидемиологических исследований роль ПЦР **остаётся весьма важной**

С применением ПЦР возможно провести **дифференциальную диагностику различных генитальных серотипов ВПЧ (генотипирование)**, обнаружить специфические генетические нарушения задолго до формирования морфологически определяемой опухоли

Генотипирование вируса позволяет дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции

Типирование ВПЧ может дать информацию о прогнозе заболевания- инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого риска имеет более высокий риск развития рака шейки матки по сравнению с инфицированием одним типом

О **реинфицировании** говорит изменение спектра генотипов, о персистентной инфекции – **сохранение** генотипа вируса через год после первого тестирования

Повторное инфицирование тем же генотипом вируса после самостоятельного излечения **считается практически невозможным** , хотя этот вопрос дискутируется

Тестирование на ДНК ВПЧ является более чувствительным и эффективным методом для скрининга РШМ по сравнению с цитологическим исследованием

Чувствительность скрининга на ВПЧ составляет около 97%, в то время как чувствительность цитологического скрининга – 34-80% случаев

(WrightTCJr, CoxJ.T. et al., 2003; WrightTCJr, SchiffmanM., 2004; CuzickJ. et al., 2006; 2008; DillnerJ. et al., 2008; KitchenerH.C. et al., 2009; RoncoG. et al., 2012; 2013; PileggiC. et al., 2013)

Чувствительность его выше 90% для выявления повреждений, лежащих в основе CIN2 +, а высокая прогностическая ценность отрицательного теста на ДНК ВПЧ позволяет безопасно осуществлять скрининг с интервалом один раз в 3-5 лет

Причины более высокой чувствительности теста на ВПЧ как первичного метода скрининга онкопатологии понятны:

Развитие **CIN шейки матки** связано с наличием **ВПЧ онкогенных типов**, выявление которых не зависит от результатов

кольпоскопии, цитологического и гистологического исследования

Лица с положительным результатом тестирования рассматриваются, как **имеющие потенциальный риск развития патологии шейки матки** (Трофимова О.Б., Кувейда Д.А., 2007)

Экономические исследования, проводившиеся в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии, показали, что комбинированное тестирование имеет **обоснованное увеличение стоимости** обследования по сравнению с цитологическим скринингом, так как **позволяет повысить ожидаемую продолжительность жизни женщин в мире** (KimJ.J.WrightT.C. et al., 2005)

Существуют сомнения по поводу введения скрининга на ВПЧ вместо цитологического, обусловленные **большим количеством выявления женщин с положительными результатами на ВПЧ высокого онкогенного риска**, что ведет за собой дополнительные финансовые затраты, так как требуется дальнейшее обследование этих женщин (Комарова Е.В., Минкина Г.Н. и др., 2010)

Один из вариантов повышения низкой специфичности теста на ВПЧ – **это дополнительное использование цитологического метода** после получения положительного результата теста (CuzickJ. et al., 2008)

Некоторые ученые предлагают вариант скрининга, основанный на **одновременном выявлении ВПЧ методом ПЦР и использовании ПАП–теста** (DillnerJ. et al., 2008; MoyerV.A., 2012)

В качестве одного из критериев клинически значимой инфекции, с высокой степенью вероятности способной развиться в неоплазию, рассматривается **вирусная нагрузка**, хотя ее прогностическая ценность на сегодняшний день однозначно не определена

Считается, что пациенты с установленными высокими концентрациями вирусных геномов в образцах **имеют более высокий риск** развития **CIN2/CIN3**, по сравнению с пациентами с низкой вирусной нагрузкой

Другие авторы не получили достоверной разницы между относительными концентрациями ДНК ВПЧ у женщин с CIN I,II,III и считают, что степень вирусной нагрузки **не отражает тяжести поражений и не может служить** диагностическим критерием

Определение статуса ДНК ВПЧ

Особо важную роль играет состояние физического статуса ДНК ВПЧ (эписомальная, интегрированная, смешанная)

Эписомальная (неинтегрированная) форма является продуктивной инфекцией, так как при этом производятся неповрежденные вирусные частицы

При **интеграции ДНК вируса** в хромосому клетки-хозяина вирусные частицы не производятся - фаза называется **непродуктивной ВПЧ-инфекцией**, является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и часто заканчивается развитием карциномы

Определение экспрессии **маркеров неопластических процессов** шейки матки позволяет усовершенствовать прогноз течения заболевания и ответа на терапию, а также формирование групп риска пациенток, которые требуют более тщательного наблюдения

В нормальных эпителиальных клетках шейки матки **протеин p16 INK4a** экспрессируется в очень малом количестве и иммуноцит- и гистохимическими методами не выявляется, поэтому может рассматриваться как непрямой маркер активной экспрессии ВПЧ – ВКР

Иммуногистохимическая идентификация онкомаркёра p16 INK4A может быть полезна для триажа ВПЧ положительных женщин, когда ВПЧ-тест используется в качестве первичного скрининга

Иммуногистохимические исследования показывают, что p16INK4a высоко выражен фактически в 100% случаев CIN 2, CIN 3, и SCC, но реже обнаруживается в CIN I, которые связаны с высокоонкогенными типами ВПЧ и обладают повышенным риском прогрессии

Определение **p16 INK4a** у женщин старше 50 лет может помочь в дифференцировании ЦИН и атрофии шейки матки

Частота рецидивов CIN составляет 10-15%, несмотря на радикальное лечение и строгое последующее наблюдение. Большинство рецидивов являются либо продолжением заболевания, либо субклинической HPV инфекцией, которые не были должным образом ликвидированы.

После конизации шейки матки в **5-28% случаев сохраняются нерезицированные очаги неоплазии** (Короленкова Л.И., 2012; Hamontri et al., 2010; Meng et al., 2007; Sun et al., 2009; Tillmanns et al., 2006)

Хроническая HPV инфекция типами высокого риска ответственна за развитие, существование и прогрессирование плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии.

В 96-100% рецидивов дисплазии после проведенного лечения обнаруживаются типы высокого риска HPV (Подистов Ю.И., 2005)

Показания к применению препарата **Ферровир®** у пациентов с ПВИ

- Дисплазии шейки матки (**CIN I, CIN II**), ассоциированные с вирусом папилломы человека HPV
- Аногенитальные (венерические) **бородавки**
- Эрадикация вирусной инфекции в **прегравидарной** подготовке
- Папилломавирусные заболевания **кожи**
- Папилломатоз **гортани, пищевода**

Ферровир® – современный противовирусный препарат, эффективен в отношении **ДНК-** и **РНК-** содержащих вирусов

Схема применения препарата **Ферровир®** в этиопатогенетической терапии ПВИ

Нозология	Суточная доза	Курс
Дисплазии шейки матки (CIN I, CIN II), ассоциированные с вирусом папилломы человека HPV	1 флакон 5 мл в/м через 24-72 часа	10 инъекций **
Аногенитальные (венерические) бородавки		
Эрадикация вирусной инфекции в прегравидарной подготовке		
Папилломатоз гортани, пищевода		
Папилломавирусные заболевания кожи		

** Курс лечения может быть скорректирован в зависимости от течения заболевания.

Эффективность при ПВИ

- **Способствует элиминации вируса ВПЧ из организма:**

Наблюдается:

- ✓ уменьшение аномальных кольпоскопических признаков
- ✓ исчезновению койлоцитоза (по данным цитологии / гистологии)
- ✓ отсутствие ДНК вируса (по данным ПЦР)

- **Нормализуется иммунный статус (IgG, IgM)**

- **Способствует**

- ✓ снижению вирусной нагрузки
- ✓ увеличению длительности ремиссии, что способствует профилактике патологии беременности и плода

КИ эффективности и безопасности препарата Ферровир® в лечении сочетанной ГВИ и ПВИ.
ММА им. И.М.Сеченова. Москва. Проф., д.м.н. Давыдов А.И., Буданов П.В., Бахтиярова К.Р.

Ферровир®

- Препарат природного происхождения, хорошо переносится пациентами
- Отсутствует токсический эффект при длительном применении
- Разрешен к применению у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

- ✓ **Достоверная качественно-количественная диагностика инфекций даже в случае мало или бессимптомного течения заболеваний**
- ✓ **Отсутствие субъективизма и снижение влияния человеческого фактора** – исследование выполняется одним из самых современных и точных инструментальных методов – ПЦР в реальном времени
- ✓ **Простота преаналитики** (не требуется сохранение живых микроорганизмов, анализ происходит по фрагментам ДНК компонентов микрофлоры)
- ✓ **Быстрота получения результата** (срок выполнения – 1 день), удобная форма бланка с цветовыми маркерами
- ✓ **Количественное определение анаэробов** – основной группы микроорганизмов, вызывающих рецидивы заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта женщин (**диагностика другими методами затруднена, длительна или невозможна**)

Микроорганизмы урогенитального тракта

Нормофлора

Условно-патогенные
микроорганизмы

Грибы

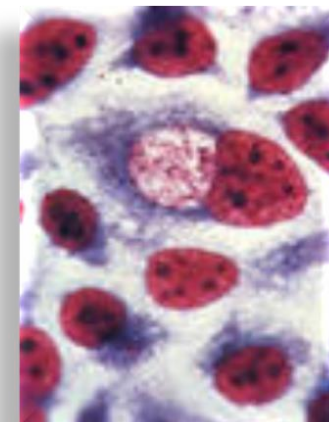
Патогены



в норме
ДОМИНИРУЮТ



в норме
могут присутствовать в **НЕБОЛЬШОМ**
количестве



В норме
отсутствуют



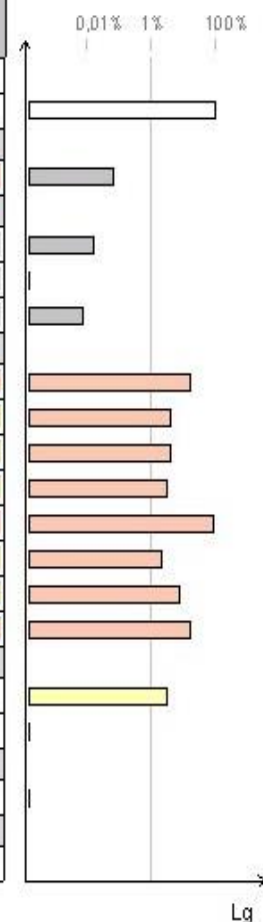
Качественная
диагностика
«есть» / «нет»

Необходимость количественной оценки
методом ПЦР в реальном времени

№2: выбор теста - Фемофлор®Скрин или Фемофлор®-16?

№	Название исследования
1	Контроль взятия материала ($10^4 \gg$)
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ($10^3 - 10^8$)
НОРМ	
3	Lactobacillus spp.
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБ	
4	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.
МИКРООБЩАЯ	
5	Mycoplasma hominis
6	Ureaplasma spp.
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ	
7	Candida spp.
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	
8	Chlamidia trachomatis
9	Trichomonas vaginalis
10	Neisseria gonorrhoeae
11	Mycoplasma genitalium
12	Cytomegalovirus (CMV)
13	Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1)
14	Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2)

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/об.р.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала ($10^4 \gg$)	$10^{4,4}$	
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ($10^3 - 10^8$)	$10^{7,8}$	
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	$10^{4,6}$	-3,2 (<0.1%)
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	$10^{4,0}$	-3,8 (<0.1%)
5	Streptococcus spp.	не выявлено	
6	Staphylococcus spp.	$10^{3,7}$	-4,1 (<0.1%)
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	$10^{7,0}$	-0,8 (13-18%)
8	Eubacterium spp.	$10^{6,4}$	-1,4 (3-4%)
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	$10^{6,4}$	-1,4 (3-4%)
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	$10^{6,3}$	-1,5 (3-3%)
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	$10^{7,7}$	-0,1 (70-95%)
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	$10^{6,1}$	-1,7 (1,8-2,5%)
13	Peptostreptococcus spp.	$10^{6,7}$	-1,2 (6-8%)
14	Atopobium vaginae	$10^{7,0}$	-0,8 (14-19%)
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	$10^{6,3}$	
16	Ureaplasma spp.	не выявлено	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выявлено	
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выявлено	

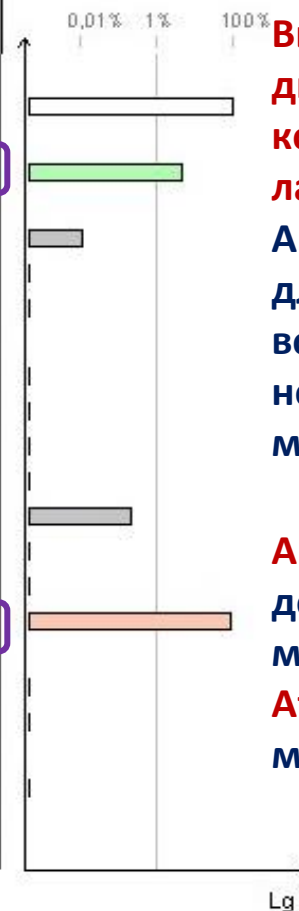


Фемофлор®Скрин: верификация возбудителя и назначение этиологической терапии при первичном обращении пациентки с жалобами (КОГО и ЧЕМ лечить)

Фемофлор®-16: рецидив бактериального вагиноза, корректировка терапии (ПОЧЕМУ терапия оказалась неэффективной)

№3: клиническая интерпретация результата для назначения обоснованной терапии

№	Название исследования	Результат	
		Абсолютный, копий/обр.	Относительный, Lg(N/ОБМ)
1	Контроль взятия материала ($10^4 \gg$)	$10^{5,3}$	☐
2	Общая бактериальная масса (ОБМ) ($10^2 - 10^8$)	$10^{7,3}$	☐
НОРМОФЛОРА			
3	Lactobacillus spp.	$10^{6,0}$	-1,3 (4-6%) ☒
ФАКУЛЬТАТ ИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
4	Enterobacterium spp.	$10^{3,4}$	-4,0 (<0.1%) ☐
5	Streptococcus spp.	не выявлено	☐
6	Staphylococcus spp.	не выявлено	☐
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
7	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	не выявлено	☐
8	Eubacterium spp.	не выявлено	☐
9	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено	☐
10	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выявлено	☐
11	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	$10^{4,7}$	-2,7 (0,2-0,2%) ☐
12	Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.	не выявлено	☐
13	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	☐
14	Atopobium vaginae	$10^{7,3}$	-0,1 (75-100%) ☒
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis	не выявлено	☐
16	Ureaplasma spp.	не выявлено	☐
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
17	Candida spp.	не выявлено	☐
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
18	Mycoplasma genitalium	не выявлено	☐



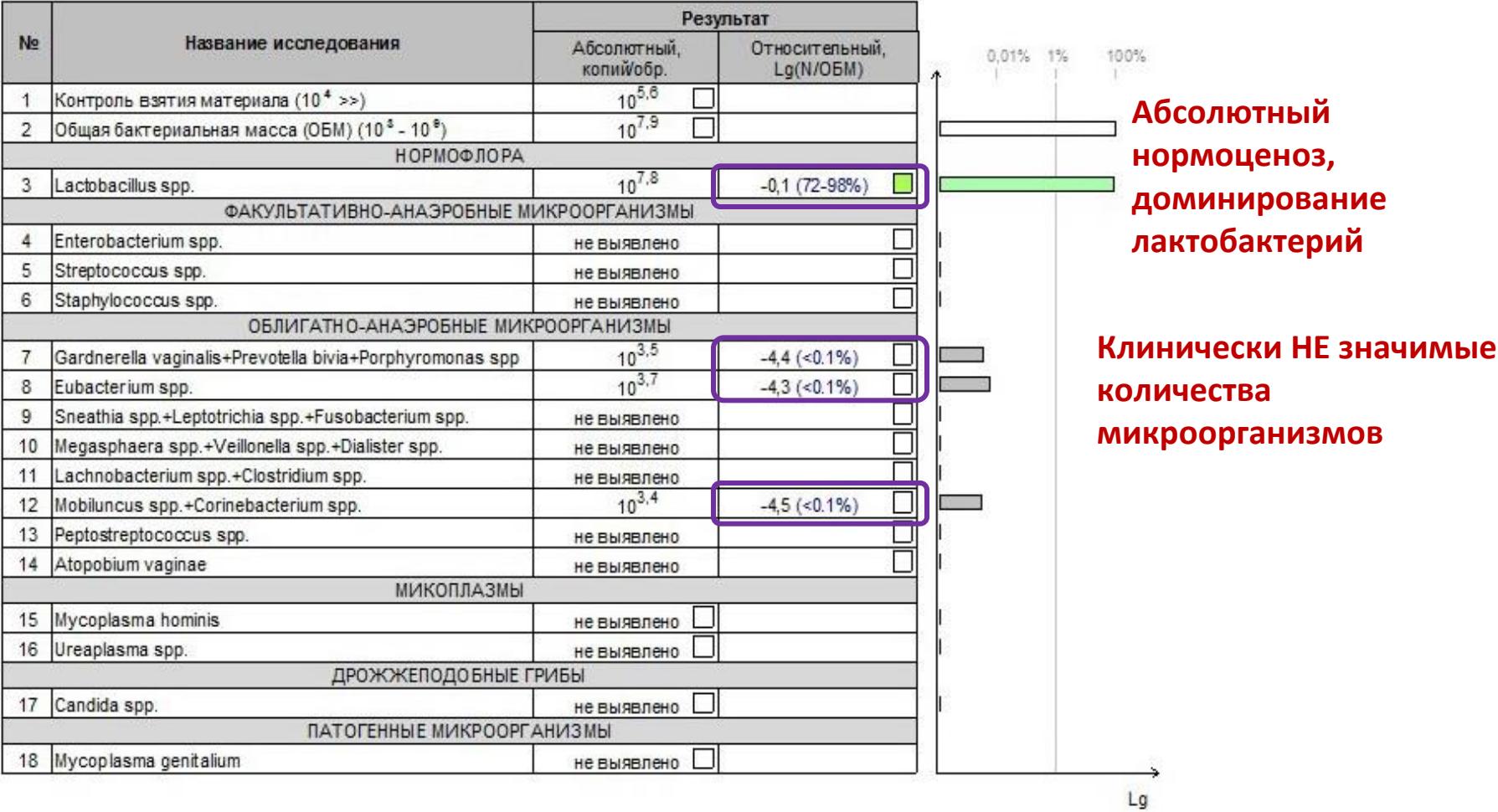
Выраженный дисбиоз, низкое количество лактобактерий. После АБТ необходимо длительное восстановление нормальной микрофлоры

Анаэробный дисбиоз, доминирование в микробиоценозе Atopobium vaginae – маркера рецидивов

Фемофлор®- 16: обследование пациентки после неэффективного лечения препаратами метронидазола – КАК ИЗМЕНИТЬ ТЕРАПИЮ?

№3 (продолжение): ЛЕЧИТЬ или НЕ ЛЕЧИТЬ?

Обследование после проведения 2-х этапов терапии рецидивирующего бактериального вагиноза, жалоб нет



Фемофлор®-16: абсолютный нормоценоз – физиологический микробиоценоз (доминирование лактобактерий, анаэробные микроорганизмы содержатся в незначительных количествах, НЕ требуют лечения)

Исследование 2016

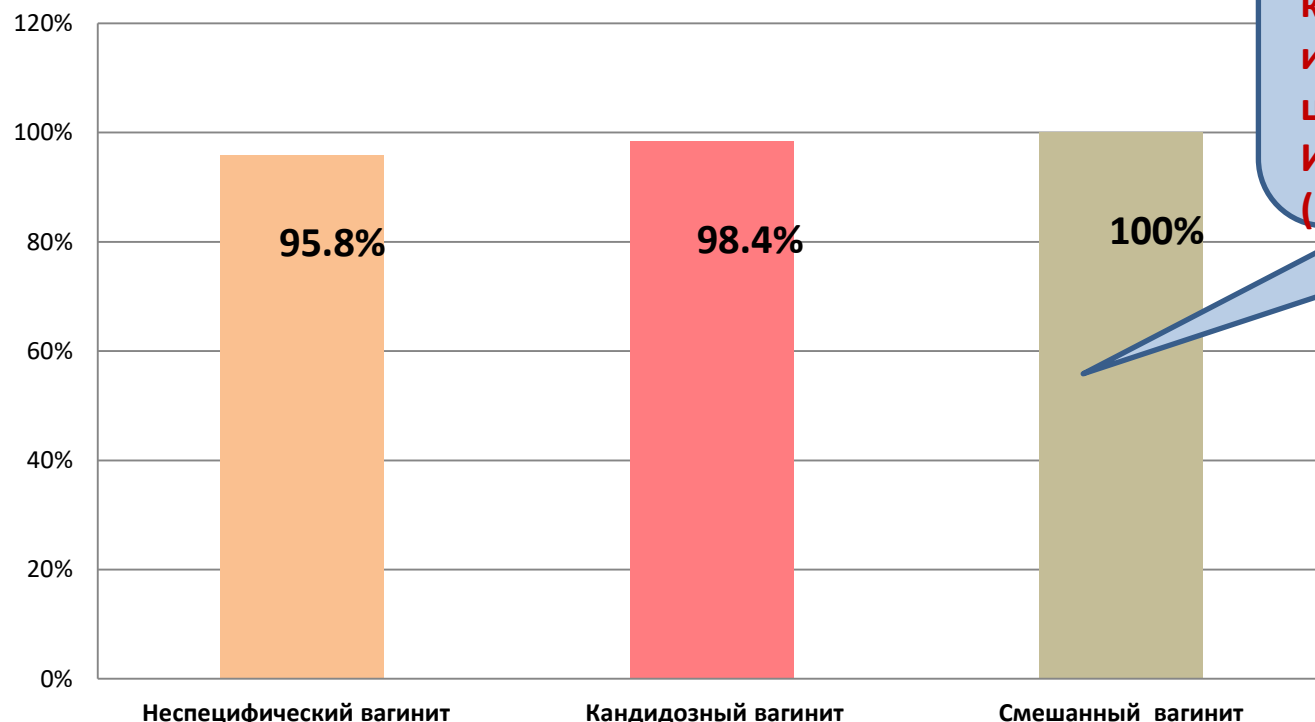
«Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой»

- **Полижинакс** подавляет рост аэробной и грибковой микрофлоры, сохраняет *Lactobacillus* spp.
- Создает оптимальные условия для роста собственной лактофлоры и обеспечивает колонизационную резистентность вагинального биотопа, а также восстановление оптимальных значений pH влагалищной среды **после 12-дневного курса лечения**

Полижинакс - препарат выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у пациенток репродуктивного возраста

Доказанная клиническая эффективность Полижинакс в лечении вагинитов на любом этапе диагностики и терапии

Клиническая эффективность препарата
Полижинакс при лечении вагинитов (n=93)
% излечения после 12-дневного курса лечения



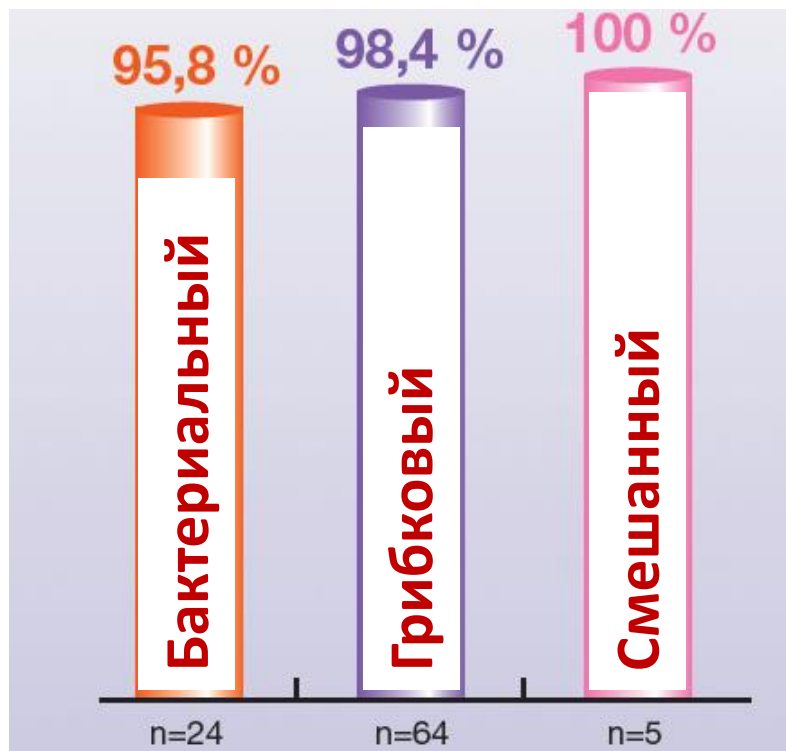
Открытое мультицентровое
проспективное исследование,
проведенное во Франции в 21
клинике. Микробиологическое
исследование проводилось в
центральной лаборатории
Института Альфреда Фурнье
(Париж)

Целесообразность применения комбинированных препаратов для терапии бактериального, грибкового и смешанного вагинита

Клиническое исследование доктора Bohbot (Франция, 2014)

Клиническая эффективность
Полижинакс
в лечении вагинита

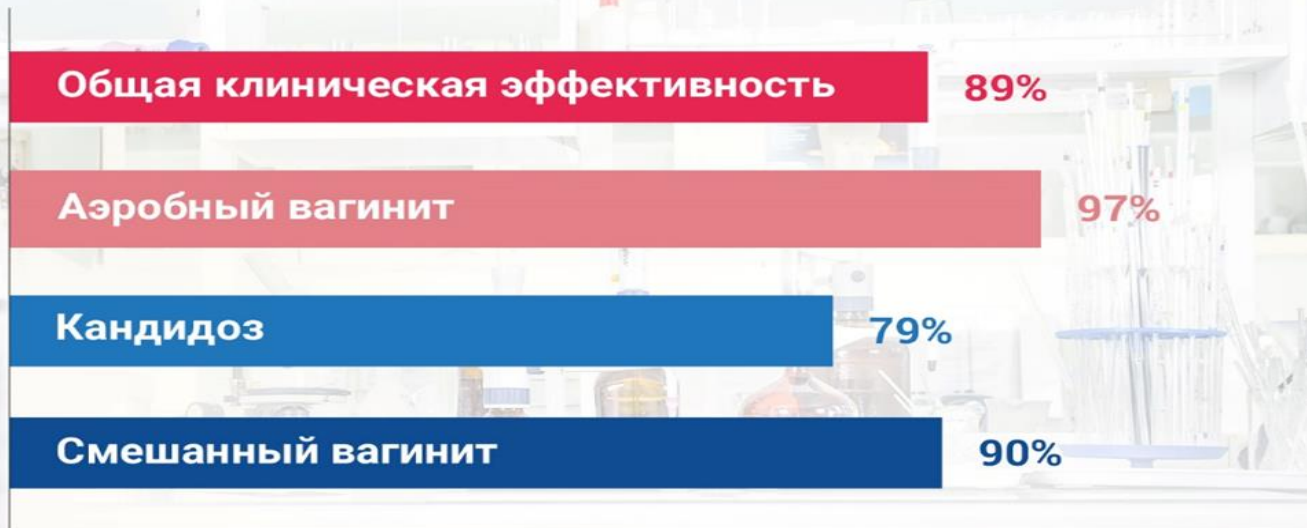
✓ Клиническая эффективность
12-дневного курса
Полижинакс в лечении
вагинита (в %):



- 95,8% - при бактериальном вагините;
- 98,4% - при грибковом вагините;
- 100% - при вагините смешанной этиологии

ПОЛИЖИНАКС

Результаты эффективности Полижинакс в лечении вагинитов различной этиологии¹



«Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов» под редакцией проф. А.М. Савичевой и проф. Е.Ф. Киры. Российский вестник акушера-гинеколога 2018.

Трибиотик Лактожиналь® удобен в применении:
начинает действовать сразу после введения и обеспечивает
стойкое восстановление нормальной микрофлоры влагалища

Лактобактерии LCR 35 в составе препарата Лактожиналь®
способны в 6 раз сильнее вырабатывать молочную кислоту,
чем обычные лактобактерии

Лактобактерии LCR 35 - *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 (препарата
Лактожиналь®) подавляют рост *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella*
***bivia* с первых часов применения**

Лактожиналь® нормализует pH на 2 сутки применения

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лактожиналь® (ЛП-0001340).

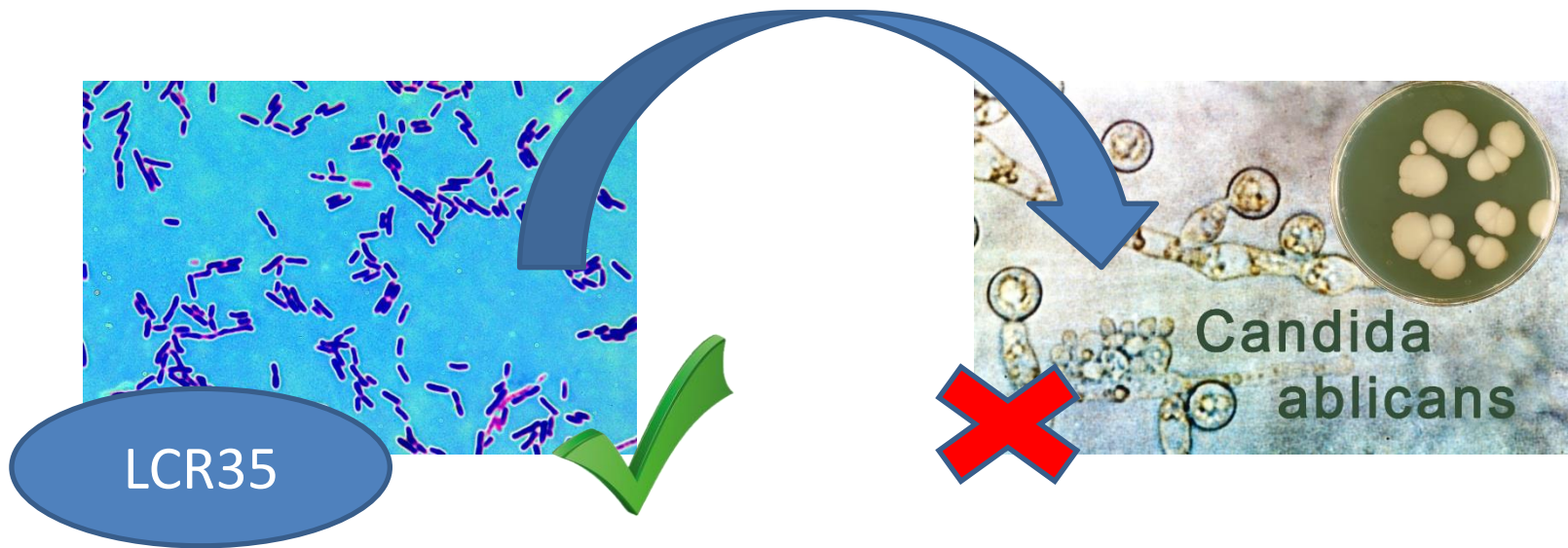
Nivoliez A., Camares O., Paquet-Gachinat M. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®. *Journal of Biotechnology*. 2012. 160. P. 236–241.

Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M. Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2008. Vol. 2008, Article ID 549640, 5 p.

Савичева А. М., Рыбина Е. В. Исследование In Vitro роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. «Акушерство и гинекология» 2014, №7. С. 79–83.

Лактобактерии LCR35 способны подавлять *Candida Albicans*

- Лактобактерии способны подавлять/вытеснять *Candida Albicans*;
- Один из штаммов, обладающий такой способностью – *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 (LCR 35) – входит в состав препарата **Лактожиналь**



Reid G, Kim SO, Kobler GA. Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms. FEMS Immunol Med Microbiol 2006; 46 (2): 149-57.

Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии РВВК. Гинекология. 2017; 19 (3): 49-54.

Препарат **Лактожиналь® снижает риск развития рецидива вульвовагинального кандидоза в 2 раза**

На основании исследования РЕВОЛАКТ в инструкцию препарата **Лактожиналь® было добавлено новое показание: профилактика рецидивов вульвовагинального кандидоза (включая обострения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза) после местной или системной терапии противогрибковыми препаратами**

Башмакова Н. В., Волкова Н. Ю., Гнатко Е. П. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования Револакт). Акушерство и гинекология. 2017, №6, стр. 113–120.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лактожиналь® (ЛП-0001340).

ДЕРИНАТ[®], р-р 15 мг/мл

для внутримышечного введения 5 флаконов по 5 мл

Действие:

- Репаративное, цитопротективное, регенеративное
- Иммуномодулирующее
- Противовоспалительное

Показания:

- **ВЗОМТ** (Эндометрит, Сальпингоофорит)
- **ИППП** (Хламидиоз, Микоплазмоз, Уреаплазмоз)
- **Восстановление слизистой** после деструкции шейки матки
- **Оперативные гинекологические** вмешательства
(гистероскопии, медицинские и самопроизвольные аборты и др.)
- **Цервициты**, Бактериальные вагинозы

Схема применения

препарата **Деринат®**, р-р 15мг/мл

Область применения	Суточная доза	Общий курс
ВЗОМТ •Эндометрит •Сальпингит •Сальпингоофорит	5мл в/м через 24-48 часов	10 инъекций*
Подготовка к ВРТ (ЭКО, ИКСИ, ИИ) у женщин с ВЗОМТ, ИППП, Нарушением рецептивности эндометрия, проблемами «тонкого» эндометрия, с репродуктивными потерями в анамнезе		
ИППП: хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз		
Цервицит, вагинит, вульвовагинит		

* По данным клинических исследований возможна корректировка длительности курса в зависимости от тяжести заболевания

Схема применения препарата

Деринат[®], р-р 15мг/мл

Область применения	Суточная доза	Общий курс
После хирургических вмешательств: • после деструктивных манипуляций на ШМ • удаления остроконечных кондилом • гистероскопии • медицинского и самопроизвольного аборта • любых гинекологических операций	5мл в/м ежедневно	10 инъекций*

* По данным клинических исследований возможна корректировка длительности курса в зависимости от тяжести заболевания

Благодарю за внимание

8 951 904 34 06
yander24@bk.ru