



Opinion Leader

лидер мнений



**Опухоль –
не приговор для
репродукции**

*Доктор медицинских
наук, академик РАН*

СУХИХ
Геннадий Тихонович

4 (6) 2017

ОНКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКЦИЯ



ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проект клинических рекомендаций

ВПЧ-ассоциированные заболевания — глобальная медико-социальная проблема, решение которой влечет за собой совершенствование диагностических подходов, методов лечения и профилактики. Несмотря на многолетнюю историю изучения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, у врачей-клиницистов по-прежнему возникает масса вопросов по их профилактике, алгоритмам ведения больных и вакцинации пациентов обоего пола. Основываясь на современных научных исследованиях и накопленном собственном многолетнем опыте, эксперты и ведущие специалисты ФГБУ «НМИЦАГиП им. В. И. Кулакова» разработали новые клинические рекомендации, которые позволяют снять часть из этих вопросов

ПРОБЛЕМАТИКА НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

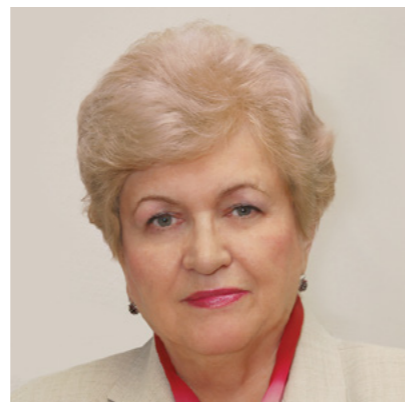
Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) характерно преимущественно для молодых, сексуально активных людей. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин моложе 30 лет [1].

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции. В 95% случаев рака шейки матки (РШМ), подтвержденного гистологическими методами исследования, обнаруживаются ВПЧ ВР. Ежегодно в России регистрируется 15 342 случая РШМ, из них 7371 заканчивается смертельным исходом [2]. РШМ предшествуют цервикальные интраэпителиаль-

ные неоплазии (CIN) различной степени тяжести. Ежегодно в мире выявляется 40 млн новых случаев CIN, которые наиболее часто диагностируются в возрасте 25–35 лет. Частота прогрессии CINII–III в РШМ составляет 40–65%.

В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82, связанных с развитием рака шейки матки. Низкоонкогенные типы ВПЧ: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81 (вызывают доброкачественные изменения, остроконечные кондиломы) [3, 4, 5].

Международное агентство по изучению рака (IARC) выделило 3 группы ВПЧ ВР: 1 — высокого канцерогенного риска, 2А — вероятно канцерогенного риска, 2В — возможно канцерогенного риска (см. табл., с. 34).



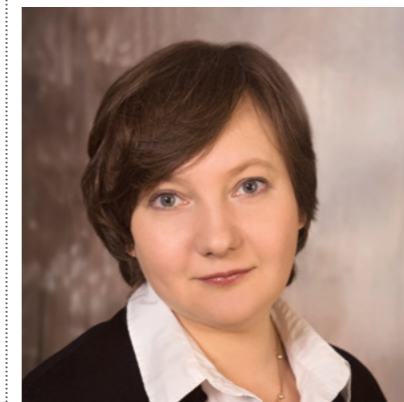
**Прилепская
Вера
Николаевна**

д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП имени В. И. Кулакова» МЗ РФ



**Назарова
Нисо
Мирзоевна**

д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП имени В. И. Кулакова» МЗ РФ



**Тумбинская
Лидия
Викторовна**

к. б. н., ФГБУ «НМИЦ РНК», медицинский редактор журнала Opinion Leader

По данным международных исследований, РШМ был диагностирован в 96% случаев при наличии хотя бы одного из 13 типов ВПЧ канцерогенного риска групп 1 и 2А [6, 7].

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра, ВПЧ-ассоциированные заболевания могут быть классифицированы следующим образом:

B97.7. Папилломавирусы

A63.0. Аногенитальные бородавки

D26.0. Другие доброкачественные новообразования шейки матки (плоская кондилома)

N87.0. Слабовыраженная дисплазия шейки матки

N87.1. Умеренная дисплазия шейки матки

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

N87.9. Дисплазия шейки матки неуточненная

D06.0. Карцинома in situ шейки матки

D12.0. Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала.

Таким образом, клинко-эпидемиологическими особенностями заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, определяющими системы надзора и профилактики, являются:

/ широкое распространение вируса среди молодых, сексуально активных людей;

/ высокая восприимчивость к инфекции женщин и мужчин;

/ большое количество генотипов вирусов;

/ наличие канцерогенной активности у ряда генотипов;

/ многообразии клинических проявлений;

/ преобладание бессимптомных заболеваний;

/ возможность реинфицирования и персистенции нескольких вирусов одновременно.

Таким образом, ВПЧ-ассоциированные заболевания — это глобальная медико-социальная проблема. Решение такой объемной задачи неизбежно влечет за собой усовершенствование диагностических и профилактических подходов:

/ расширение протокола кольпоскопии — проведение вульвовагиниоскопии, аноскопии с высоким разрешением у пациенток групп риска (с морфологически верифицированными генитальными неоплазиями: CIN, VIN, VaIN);

/ расширение использования иммуноцитохимических и иммуногистохимических маркеров (p16, Ki67) в дифференциальной диагностике степени тяжести ВПЧ-ассоциированных поражений;

/ прогнозирование течения папилломавирусной инфекции (ПВИ) и неопластического процесса (мРНК-функциональные гены человека методом ПЦР в режиме реального времени и т. д.);

/ широкое использование ВПЧ-генотипирования в первичном скрининге патологии шейки матки; отсутствие четких алгоритмов ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки и т. д. [8].

В 2015 году FDA (Food and drug administration) рекомендовало проводить типирование ВПЧ всем женщинам с 25-летнего возраста в качестве первоначального этапа программы по скринингу рака шейки матки. Результаты многолетних наблюдений за 176 464 женщинами в возрасте 20–64 лет из Швеции (Swedescreen), Нидерландов (POBASCAM), Англии (ARTISTIC) и Италии (NTCC) однозначно показали, что в качестве первого этапа скрининга наиболее эффективно использовать молекулярно-генетические методы. При этом все

Таблица

Классификация типов ВПЧ в зависимости от их канцерогенности (IARC, 2012 г.)

Группа	ВПЧ типы
1	HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59
2A	HPV 68
2B	HPV 26, HPV 30, HPV 34, HPV 53, HPV 66, HPV 67, HPV 69, HPV 70, HPV 73, HPV 82, HPV 85, HPV 97

ВПЧ-положительные пациентки нуждаются в цитологическом исследовании для выбора тактики дальнейшего наблюдения и при необходимости — лечения. Такой скрининг должен начинаться с 30-летнего возраста и проводиться с интервалом в 5 лет.

СУЩЕСТВУЮЩАЯ НОРМАТИВНАЯ БАЗА

Согласно приказу Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», цервикальный скрининг проводят женщинам в возрасте 21–69 лет каждые 3 года. В настоящее время в России цервикальный скрининг включает взятие цитологического мазка для проведения традиционной или жидкостной цитологии.

В соответствии с рекомендациями Американского общества рака (ACS, American Cancer Society), Американского общества клинической онкологии (ASCP, American Society for Clinical Pathology) скрининг РШМ следует начинать с 21 года. Женщинам в возрасте от 21 до 29 лет цитологическое исследование должно проводиться 1 раз в 3 года. Женщинам от 30 до 65 лет рекомендовано проведение комбинированного теста (co-test), который вклю-

чает в себя ВПЧ-тестирование 1 раз в 5 лет и цитологический мазок каждые 3 года. Доказано, что при применении co-test по сравнению с цитологическим исследованием риск заболеваемости РШМ снижается [9]. Цервикальный скрининг следует проводить женщинам до 65 лет при условии, что в течение последних 10 лет результат цитологического исследования соответствовал норме и предыдущий скрининг был проведен не более 5 лет назад. Женщинам с гистологическим диагнозом CINII, CINIII или CIS в анамнезе проводится ежегодный комбинированный тест в течение последующих 20 лет с момента лечения [9].

Выбор тактики ведения пациенток с цитологическими заключениями плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (HSIL) определен Приказом Министерства РФ от 07.11.2012 г. № 599н, в соответствии с которым таким пациенткам проводится ВПЧ-тестирование, расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям). При гистологическом подтверждении CINII/CINIII пациентке проводится конусовидное иссечение патологически измененных тканей шейки. Гисто-

логическое заключение, помимо верификации основного диагноза CINII–CINIII, должно включать в себя информацию о состоянии краев гистологического материала. Наличие CIN в краях удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива.

Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) в 2012 году предложило использовать термин «малые» формы поражения эпителия шейки матки для обозначения пациенток с наличием ВПЧ 16 или 18 типов, персистенцией ВПЧ высокого риска, цитологическими заключениями мазков — ASCUS (атипичные клетки неясного значения) и LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести) [9]. Однако алгоритмы ведения пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки в настоящее время не разработаны.

Аногенитальные бородавки (остроконечные и плоские кондиломы) — наиболее часто встречающееся клиническое проявление ПВИ у женщин и мужчин молодого возраста. Наибольшей способностью к озлокачествлению обладают плоские (интраэпителиально растущие) кондиломы шейки матки.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний — удаление экзофитных кондилом области наружных половых органов, влагалища, шейки матки и атипически измененного эпителия шейки матки. Принцип лечения — комплексный подход, включающий использование различных методов деструкции неопластических образований (петлевая электроэксцизия (LEEP), радиоволновая, аргоноплазменная и CO₂-лазерная абляция). Эксцизия предпочтительнее, поскольку при этом возможно гистологическое исследование [9].

В настоящее время проводится поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему и способствующих элиминации ВПЧ. Ряд исследователей полагают, что локальная деструкция очагов поражения не позволяет добиться полного излечения, так как направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания. История применения Гропринозина (инозин пранобекс) при лечении аногенитальных кондилом насчитывает нескольких десятилетий. Было показано, что при комбинированной терапии (деструкция очагов поражения в сочетании с инозин пранобекс) эффективность лечения возрастала с 41 до 94%.

Результаты проведенного исследования в ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» показали, что инозин пранобекс подавляет репликацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки (В. Н. Прилепская, М. Н. Костава, 2009). В исследовании, проведенном Л. И. Линаск и Е. Е. Григорьевой (2011), эффектив-

ность терапии у пациенток с CINI составила 95,3% по показателю полной элиминации ВПЧ. Результаты исследования А. Г. Кедровой, С. А. Левакова и соавт. (2011), показали высокую эффективность инозина пранобекс у 85% пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки. Свойство препарата стимулировать клеточное звено иммунитета способствует полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний [12].

Одним из эффективных методов первичной профилактики, безусловно, является вакцинация, которая еще широко не внедрена в клиническую практику [13]. Стоит отметить, что вакцинация не заменяет скрининг, и вакцинированные женщины нуждаются в обследованиях согласно принятым программам. Однако в настоящее время возраст начала скрининга и межскрининговый интервал у таких женщин остается дискус-

сильным. Согласно рекомендациям American Society of Clinical Oncology (2017), начинать вакцинацию рекомендуется девочкам в возрасте от 9 до 14 лет — две дозы вакцины с интервалом не менее 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12–15 месяцев). Девочки старше 15 лет должны получать три дозы. Максимальный интервал между дозами, согласно рекомендациям ВОЗ, не должен превышать 12–15 месяцев, вакцинация должна быть закончена до начала половой жизни. Что касается мальчиков, вакцинацию рекомендуется начинать с 11 или 12 лет для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний другой локализации. В настоящее время не существует ни одного теста для мужчин, чтобы проверить свой «ВПЧ-статус».

Низкоонкогенные типы ВПЧ являются причиной аногенитальных кондилом, высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызывать рак полового

История применения Гропринозина (инозин пранобекс) при лечении аногенитальных кондилом насчитывает нескольких десятилетий. Было показано, что при комбинированной терапии (деструкция очагов поражения в сочетании с инозин пранобекс) эффективность лечения возрастала с 41 до 94%

Результаты проведенного исследования показали, что препарат Гроприносин (инозин пранобекс) подавляет репликацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки. Свойство препарата стимулировать клеточное звено иммунитета способствует полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний

члена, анальный рак, рак горла (Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний, CDC, 2015 г.). Результаты статистических исследований показали, что около 1% сексуально активных мужчин в США больны аногенитальными бородавками. Ежегодно в США среди мужчин выявляются новые случаи ВПЧ-ассоциированного рака полового члена — у 800, анальный рак — у 1100, рак горла — у

5700. Высокий риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний наблюдается у мужчин, имеющих секс с мужчинами (частота анального рака в 17 раз выше). Мужчины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с большей вероятностью заболевают анальным раком и распространенными формами аногенитальных кондилом, которые трудно поддаются лечению. Лечение остроконечных

кондилом не снижает риск передачи ВПЧ половому партнеру. Таким образом, папилломавирусная инфекция вызывает у женщин и мужчин различные заболевания, которые приводят к развитию доброкачественных и злокачественных заболеваний различных отделов половых путей.

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Проект клинических рекомендаций «Принципы профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в акушерско-гинекологической практике» представляет единую программу и единый подход к диагностике и ведению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями и основывается как на собственном накопленном опыте ФГБУ «НМИЦАГиП», так и на рекомендациях мировых научных сообществ, специализирующихся на цервикальной патологии (за период 2016–2017 гг.) [1, 2]:

- / Российской ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии;
 - / Российского общества акушеров-гинекологов;
 - / Американского общества рака (American Cancer Society);
 - / Американского общества по кольпоскопии и цервикальной патологии (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology);
 - / Американского общества скрининга клинической патологии (American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer);
 - / Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology).
- Проект клинических рекомендаций содержит следующие главы:
- / Вводная часть
 - / Принципы организации скрининга

- / Обзор нормативной документации
- / Классификация ВПЧ-ассоциированных заболеваний
- / Современные методы диагностики:
 - _ Кольпоскопия, вульво-вагиноскопия, аноскопия с высоким разрешением
 - _ Цитологическое исследование
 - _ Гистологическое исследование. Иммуноцит- и гистохимия
 - _ Молекулярно-генетические методы исследования: ВПЧ-тест, Digene-тест, экспрессии вирусных генов; экспрессия опухолевых маркеров
- / Диагностические алгоритмы:
 - _ Возрастной ценз для начала скрининговых программ
 - _ Интервал проведения скрининга: сочетание разных методов диагностики
- / Тактика ведения пациентов:
 - _ ВПЧ-позитивные женщины с нормальными результатами цитологии
 - _ ВПЧ-позитивные женщины с аномальными результатами цитологии (ASCUS, LSIL и HSIL)
 - _ Пациентки с CIN различной степени тяжести (междисциплинарные подходы у пациенток групп риска)
 - _ Пациентки с новообразованиями шейки матки
 - _ ВПЧ-позитивные мужчины
- / Современные методы первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний (вакцинация).

Идеология клинических рекомендаций выстраивалась в существующих условиях развития диагностики в России. Клинические рекомендации содержат адаптированные для России принципы диагностики, дифференциальной диагностики, алгоритмов ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике.

Рекомендации также являются основой для применения вакцины против ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний как метод их первичной профилактики.

Литература

1. Tang Y., Zheng L., Yang S. et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology Journal*. 2017. 14:84.
2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016 (2016.12.15) [http://www.hpvcentre.net].
3. Harari A., Chen Z., Robert D. Burk. HPV Genomics: Past, Present and Future. *Curr Probl Dermatol*. 2014. 45:1–18.
4. De Villiers E. M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013. 445(1–2):2–10.
5. Eileen M. Burd. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016. 29(2):291–319.
6. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014. 234(4):431–435.
7. Halc G., Alemany L., Lloveras B. et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014. 234(4):441–451.
8. Бурменская О. В., Назарова Н. М., Прилепская В. Н., Мзарелуа Г. М., Бестаева Н. В., Трофимов Д. Ю., Сухих Г. Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016. (2):92–98. [Burmenskaya O. V., Nazarova N. M., Prilepskaya V. N., Mzarelua G. M., Bestaeva N. V., Trofimov D. Yu., Sukhikh G. T. Prediction of the risk and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2016. (2):92–98 (in Russian)].
9. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J. Clin*. 2012. 62:147–72.
10. Kulasingam S. L., Havrilesky L., Ghebre R. et al. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S.: AHRQ Publication № 11-05157-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/Bookshelf_NBK92546.pdf.

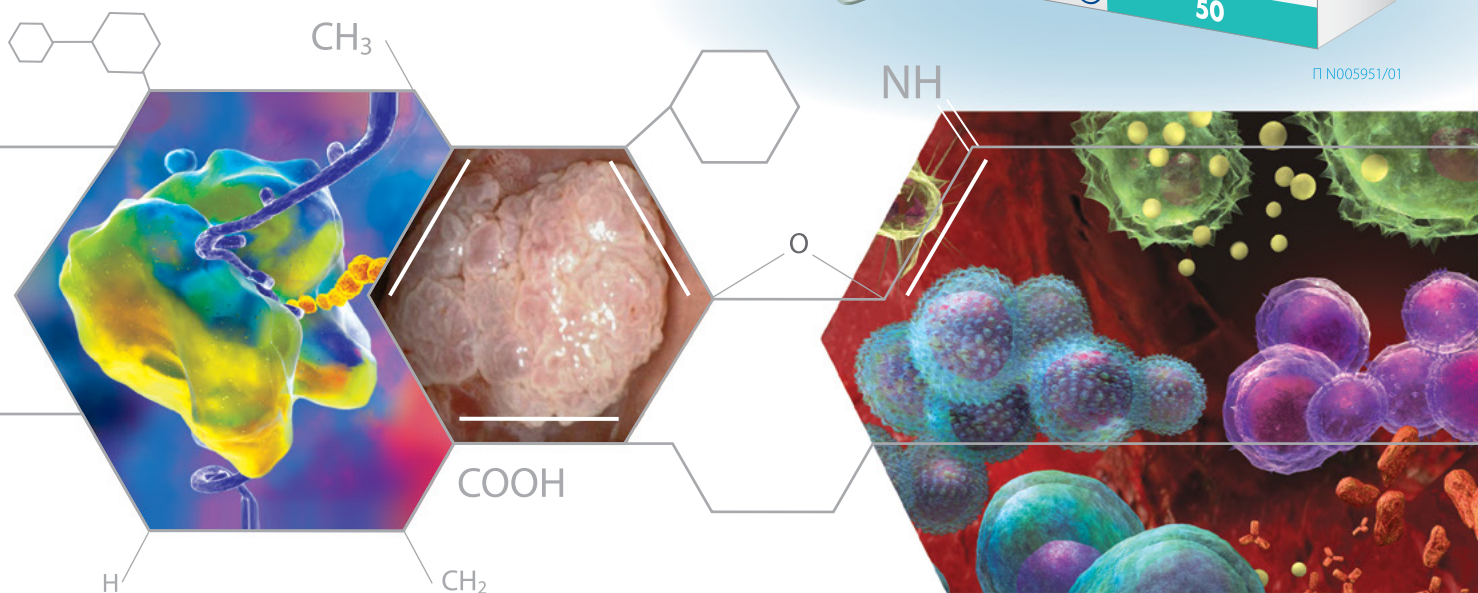
11. Darragh T. M., Colgan T. J., Cox J. T. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012. 16(3):205–242.
12. Кедрова А. Г., Левакова С. А., Челнокова Н. Н. и др. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. *Гинекология*. 2011. 13(1):56–62. [Kedrova A. G., Levakov S. A., Chelnokova N. N., Kozhurina E. V., Levakova S. E., Sarkisova A. A. Role of screening tests for preventive examinations in the identification of subclinical and latent forms of human papillomavirus infection was under investigation. *Gynecology*. 2011. 13(1):56–62 (in Russian)].
13. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 192 с.

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

Остроконечные кондиломы

2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса^{2,3}

Дисплазия шейки матки (CIN I)

2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса^{2,3}

Субклиническая форма ВПЧ

2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс^{2,3}

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru