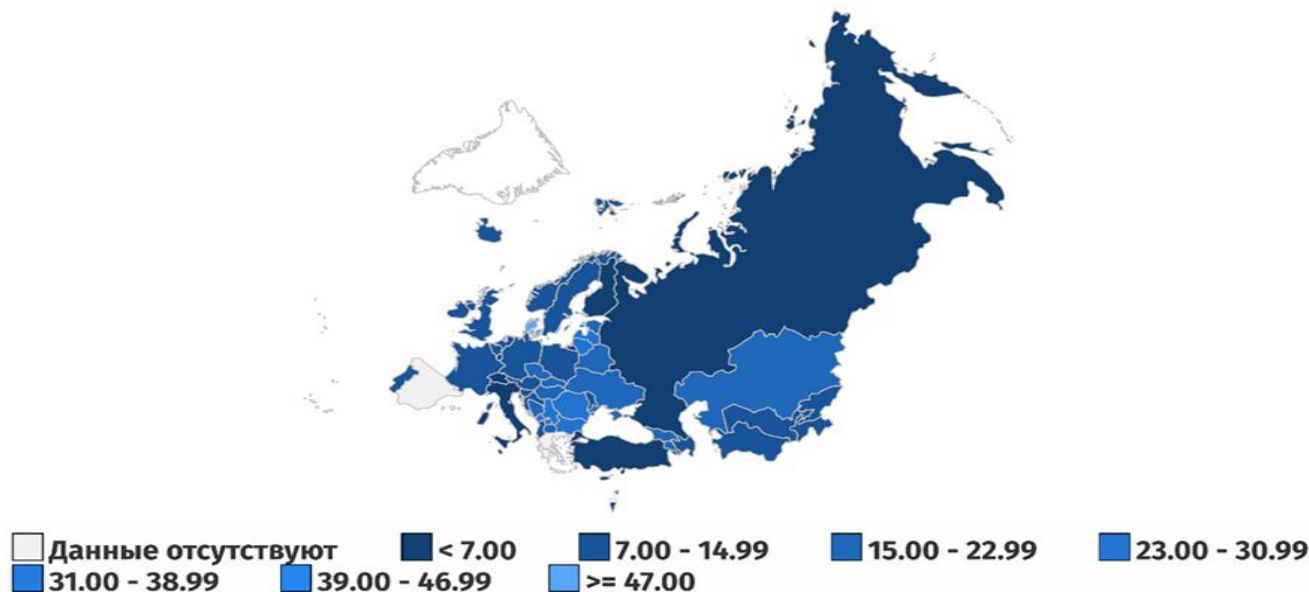


ВПЧ и CIN

Частота инфицированности онкогенными штаммами ВПЧ в РФ варьируется от 13 до 40%₃

- ~ 660 млн человек в мире инфицированы ВПЧ₂
- 70-80% населения инфицируется ВПЧ в течение
↳



Границы, названия и обозначения, используемые на данной карте, не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные или штрихпунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие может быть еще не достигнуто.

Источник: База данных "Здоровье для всех"
Производство карт: Европейский портал информации здравоохранения, gateway.euro.who.int
© Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021г. Все права защищены.



- 1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. [accessed December 26, 2016].
- 2. Прилепская В.Н. с соавт. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Медицинский совет 2016;12: 120-5.
- 3. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федер. клинич. рекомендации / МЗ РФ, Союз педиатров России. – М.: Педиатр, 2016. – 40 с

ВПЧ-ассоциированные заболевания

Поражения кожи:

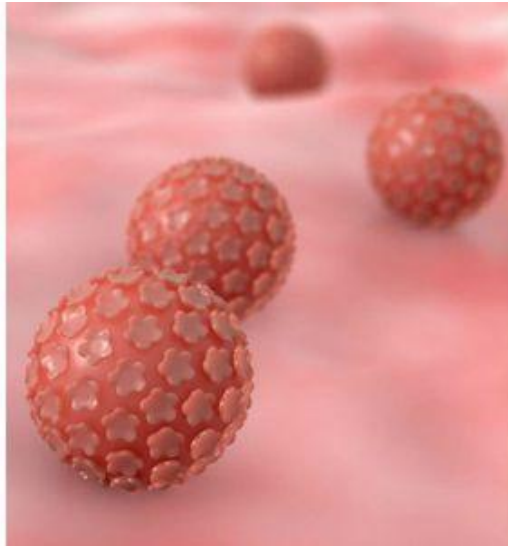
- **Б**ородавки;
- **Э**пидермодисплазия Левандовского – Лютца;
- **П**лоскоклеточный рак кожи.

Поражения слизистых:

- **О**строконечные кондиломы;
- **С**IN;
- **О**пухоли шейки матки;
- **Б**овеноидный папулез;
- **Р**ецидивирующий респираторный папилломатоз;
- **П**апилломы конъюнктивы;
- **Г**игантской кондиломой Бушке – Левенштейна;
- **Б**ольнойю Хека - фокальной эпителиальной гиперплазией.



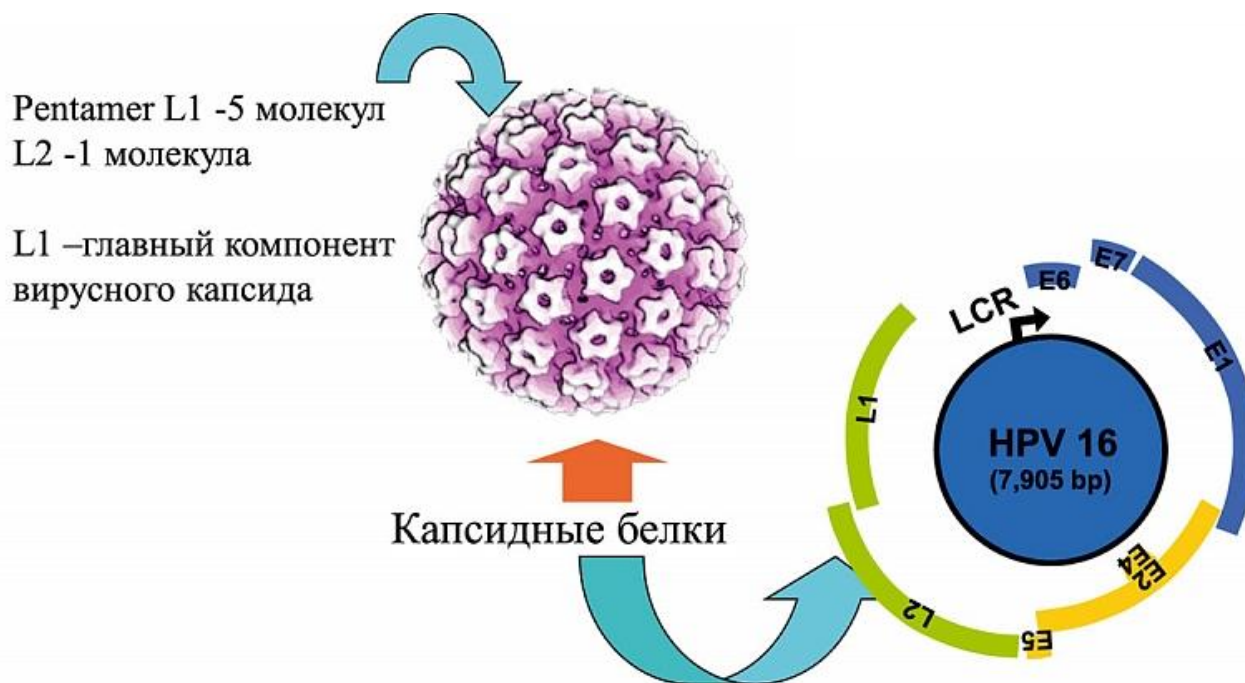
ВПЧ-ассоциированные заболевания



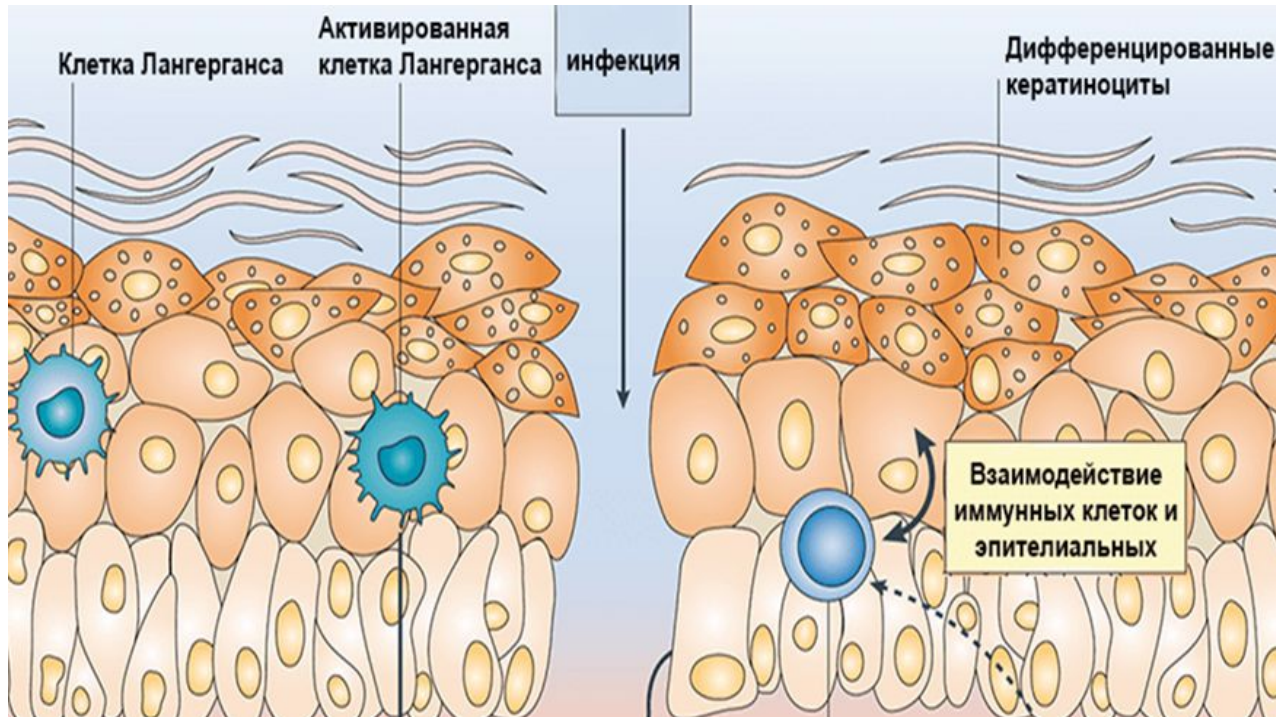
Антигены ВПЧ

Антигены ВПЧ делятся на 2 группы:

- **Р**анние (early) белки E6, E7, E1, E2, E4, E5 – белки пролиферации и трансформации
- **П**оздние (late) белки L1, L2 – белки капсида



Особенности патогенеза и основные этапы течения инфекции



- Репликационный цикл ограничен эпителием

- Нет виремии

- Нет цитолиза

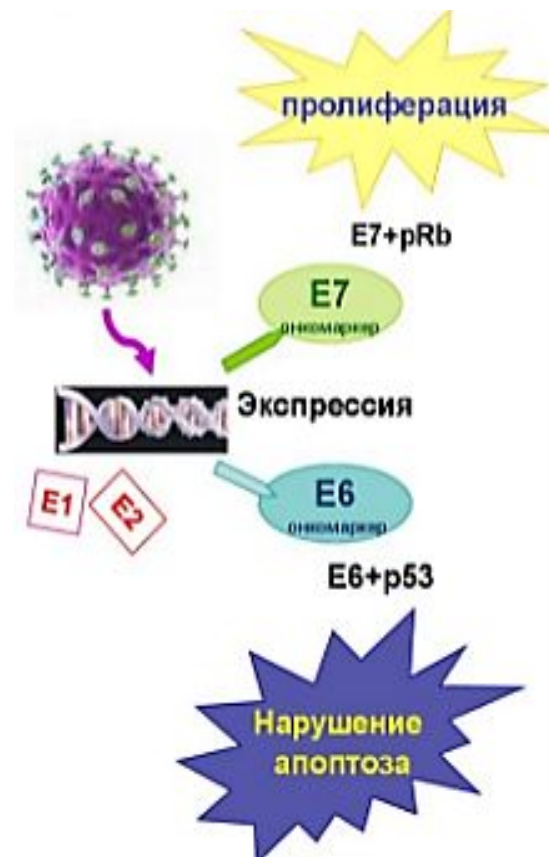
- Нет воспаления

- Местная иммуносупрессия за счет действия вирусных белков

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

ВПЧ и местный иммунитет

- **В**ирус не обладает цитотоксическими свойствами, поэтому в месте инфекции не развивается воспалительный ответ
- **О**тсутствует виремия, что затрудняет распознавание вируса иммунной системой хозяина.
- **З**а счет особенностей генетического кода вируса синтез капсидных белков (S1, S2), обладающих хорошей иммуногенностью, протекает очень медленно и в малых количествах, тормозя таким образом развитие противовирусного иммунитета. Тогда как ранние белки E6 и E7 синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток.
- **Б**елок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона-α2.
- **Б**елок E7 блокирует противовирусную активность эндогенных интерферонов при их физиологической концентрации.
- **Б**елок E7 ингибирует экспрессию генов основного комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухолевых клеток натуральными киллерами.



Патогенез ВПЧ

Этапы инфекционного процесса:

- **П**ервичное инфицирование (внедрение в слизистую оболочку);
- **П**ерсистенция вирусного генома и внедрение вирусных частиц;
- **И**нтеграция вирусной ДНК в геном поврежденной клетки;
- **И**ндуцирование мутаций клеточного ДНК
- **Н**естабильность клеточного генома (активное размножение измененного клона клеток в опухолевый рост).

Пути инфицирования

- **И**нфицирование ВПЧ не обязательно связано с половым контактом. Инфицирование может происходить через микротрещины в коже.
- **Ч**ерез слизистые вирусная интервенция более эффективна и поэтому встречается чаще.
- **В**озможно бытовое заражение через общие предметы ухода, рукопожатие, поцелуи. Это обусловлено высокой устойчивостью папилломавирусов к дезсредствам.
- **Л**юбое снижение иммунитета способствует инфицированию.

Так ли все трагично или нечего бояться?

- В течении жизни около 85% женщин инфицируются ВПЧ, однако ВПЧ-инфекции обычно проходят сами, через несколько месяцев после инфицирования, и около 90% проходят в течение 2 лет. (<https://www.who.int/ru/2020г>)
- При персистенции вируса у 0,5-1% через 15-30 лет развивается рак шейки матки. (Кедрова А.Г., Подзолкова Н.М.)

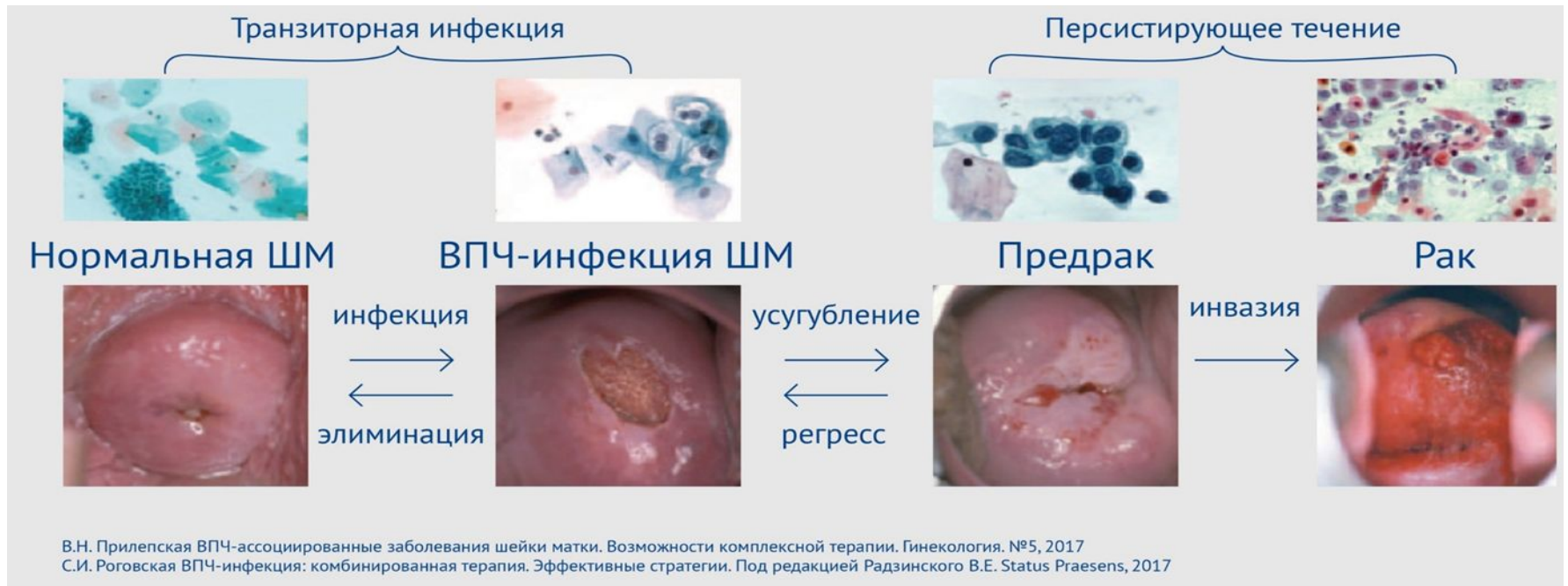
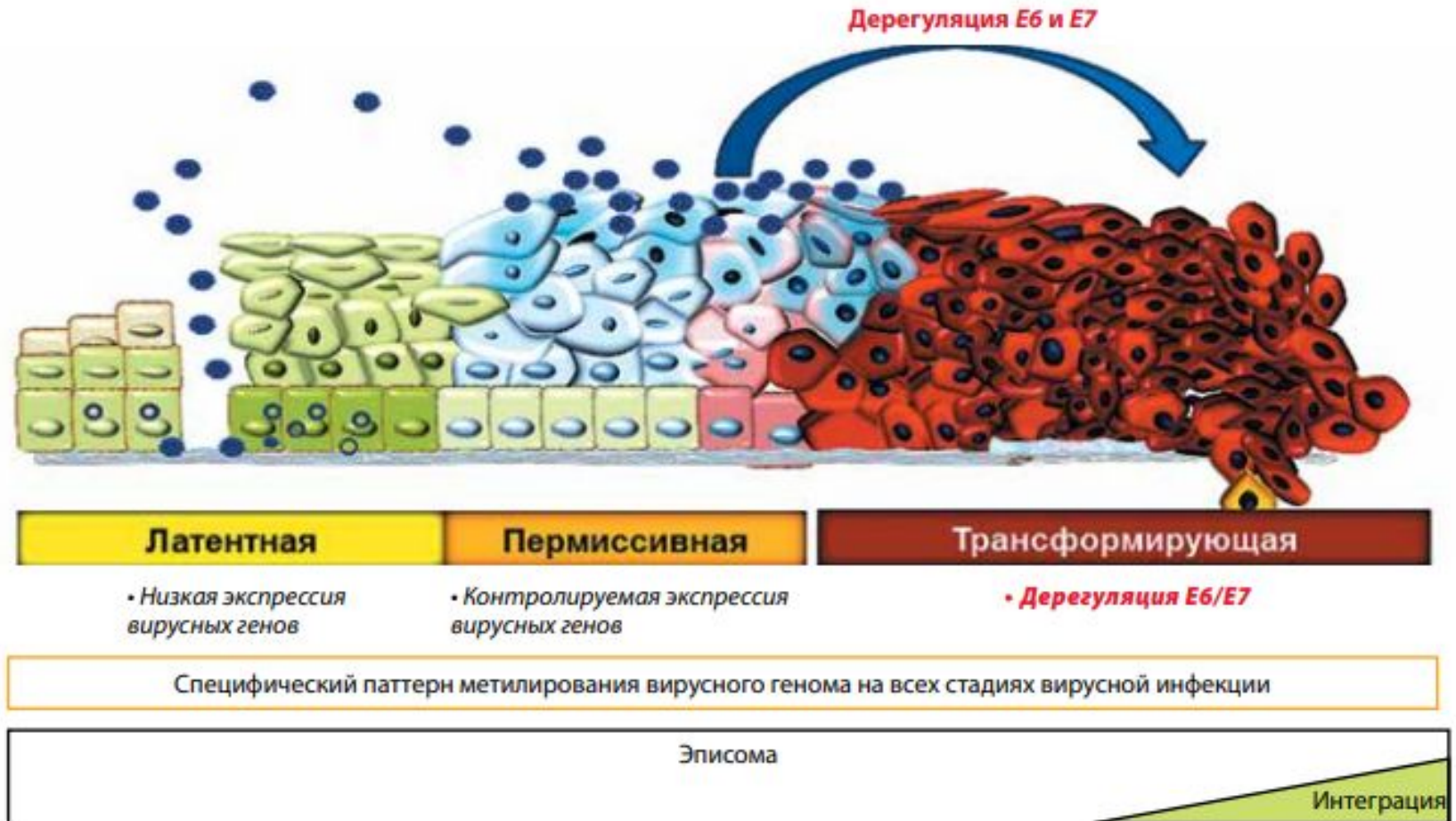
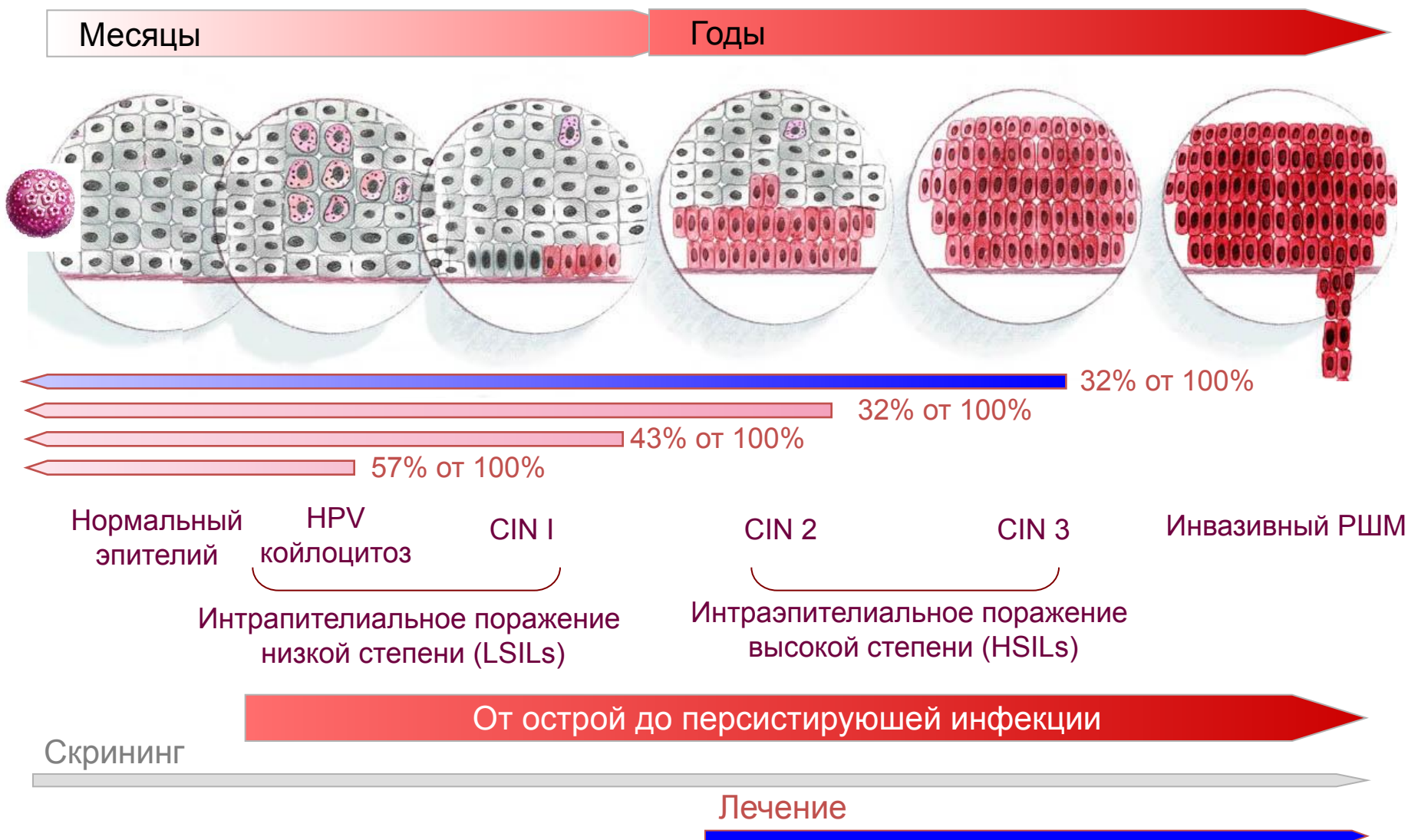


Схема развития поражения шейки матки



Изменение слизистой ШМ от инфицирования до рака



Нужна ли стимуляции клеточного звена иммунитета при ВПЧ?

СИН это всегда деструкция?

Когда и сколько можно наблюдать пациентку?

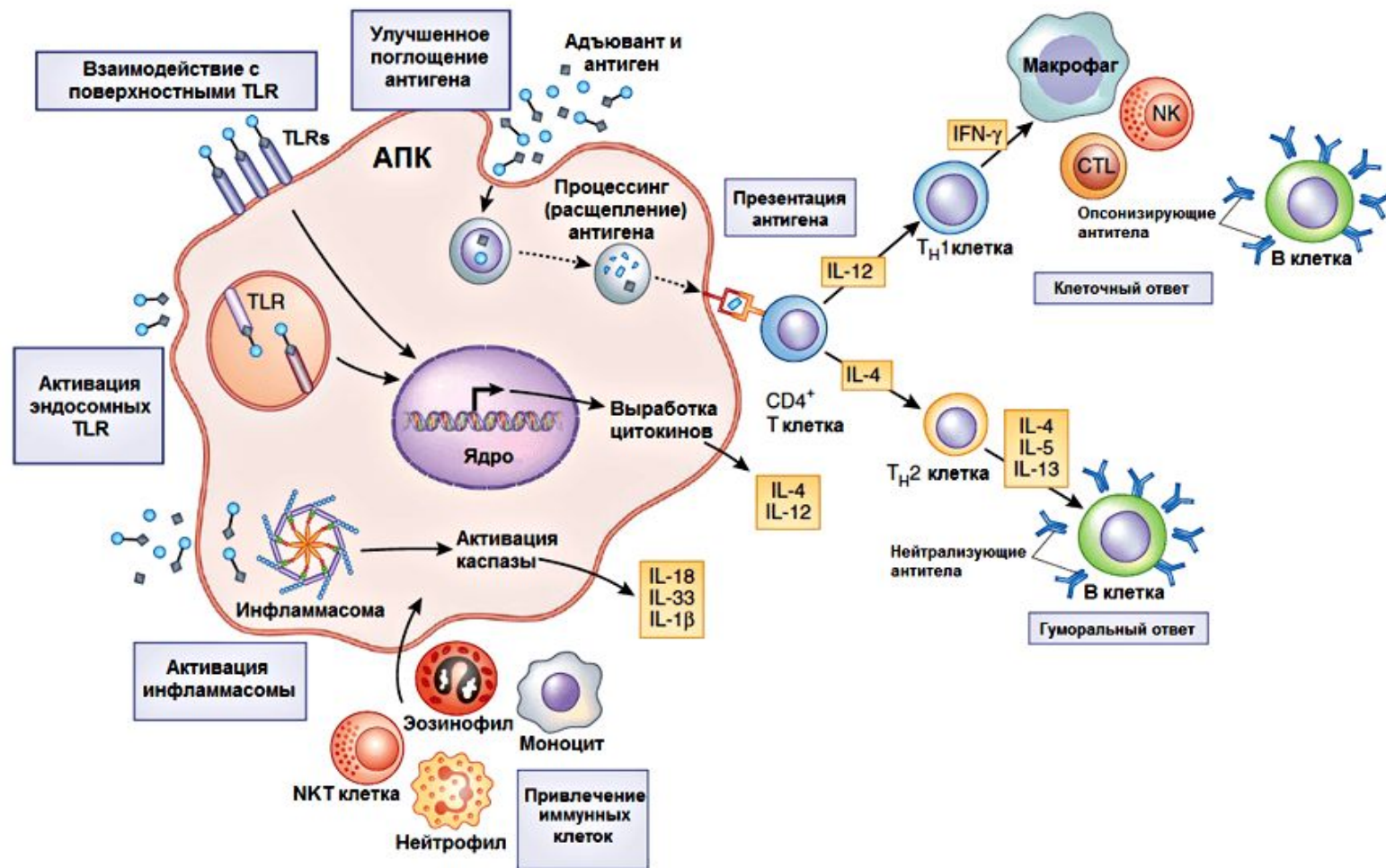
А не наносим ли мы вред организму стимулируя иммунитет?

Что эффективнее деструкция без стимуляции иммунитета?

А может надо делать деструкцию в комплексе с иммунотерапией?



Иммуномодуляторы как способ прерывания персистенции ВПЧ



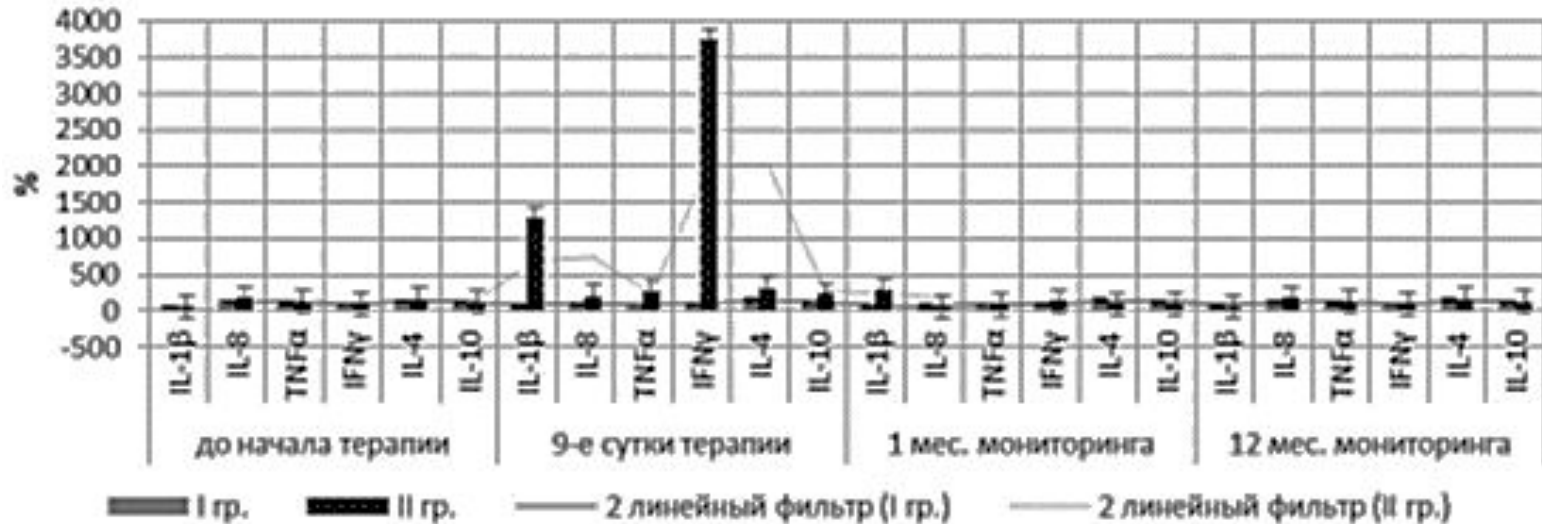
Эффекты Аллокина-альфа

- **А**ллоферон вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов, преимущественно, ИНФ- γ , вызывает активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+ CD8+ клеток, что важно для реализации противoinфекционного и противоопухолевого ответа.
- **Д**остоверно установлено, что использование Аллоферона в комплексной химиотерапии рака шейки матки приводит к снижению онкобелка E6 в зоне опухоли в 8 раз и 2, 2 раза в перифокальной зоне против 2-х кратного снижения в зоне опухоли и неизменной концентрации белка E6 в группе стандартной химиотерапии.

Эффекты Аллокина-альфа

Общеизвестно, что Аллокин активирует TOLL-рецепторы, кроме того, на 9-е сутки от начала лечения Аллокином, концентрация INF- γ в точке приложения (цервикальная слизь) возрастает в 37 раз, IL-1 – в 12,5 раза, концентрация противовоспалительного IL-4 - значительно снижается.

(И. И. Куценко, дмн, членкорр РАН и соавторы, 2014 г.)



Эффекты Аллокина-альфа

Общеиммунным эффектом от применения Аллоферона является рост к 12-18 дню от начала лечения CD4 с 32,8% до 50,54% и коррекция иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 с 1,16 до 2,00.



Клинические рекомендации 2020

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки

«В исследованиях показан ряд положительных эффектов, в отношении суппозиторий на основе дииндолилметана, инозина пранобекса, гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина и некоторых других препаратов [3], [6], [40], [41], [42], [43], [44].»

АЛОФЕРОН – синоним
группировочного названия
[гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-
глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-
гистидил-глицина]
действующего вещества препарата
АЛЛОКИН-АЛЬФА



Клинические рекомендации

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки

МКБ 10: N86, N87

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP597

URL

Профессиональные ассоциации

- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) · Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОРС)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

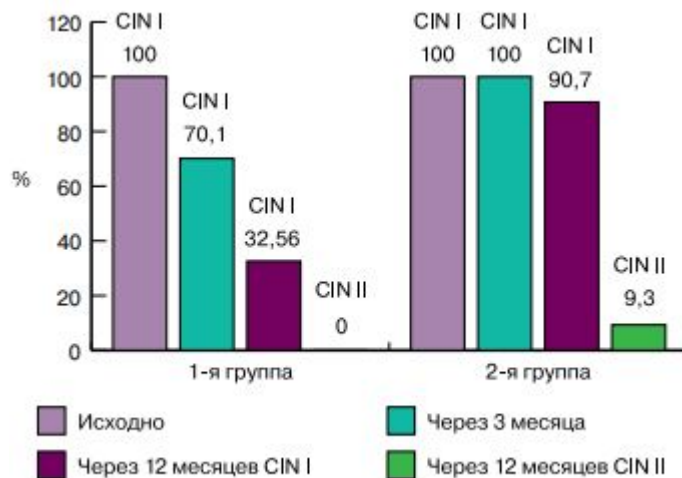
Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени

Всего 86 пациенток с CIN1 с подтвержденным на ПЦР вирусами ВПЧ-ВКР

Группа Аллокина-альфа - 43 женщины, получали Аллокин-альфа.

Группа контрольная - 43 женщин, не получали лечения, находились только под динамическим наблюдением.

Анализ цитологических результатов и выявляемости CIN I и CIN II в исследуемых группах



Выводы:

Цитологический скрининг спустя 12 месяцев показал, что после лечения Аллокином-альфа (в количестве 6 инъекций день) лишь у 14 (32,56%) женщин сохранилась слабая дисплазия шейки матки. У остальных 29 (67,44%), по данным цитологического обследования, признаков CIN выявлено не было, что предупреждает дальнейшее прогрессирование без применения деструктивного вмешательства.

1. О.В. Епифанова, О.П. Виноградова, Н.А. Андреева, журнал «Акушерство и гинекология» № 3 – 2020
2. О. П. Виноградова, О. И. Артемова, журнал «Медицинские науки. Патологическая анатомия» № 3 – 2019

Снижение вирусной нагрузки у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии Аллокином-альфа

Всего 60 пациенток с CIN2–3/CIS с положительным HC2-тестом и вирусной нагрузкой более 20 RLU.

Группа Аллокина-альфа - 32 женщины, получали Аллокин-альфа до конизации.

Группа контрольная - 28 женщин, не получали иммуномодуляторы до конизации.

Снижение вирусной нагрузки при CIN2-3/CIS



Выводы:

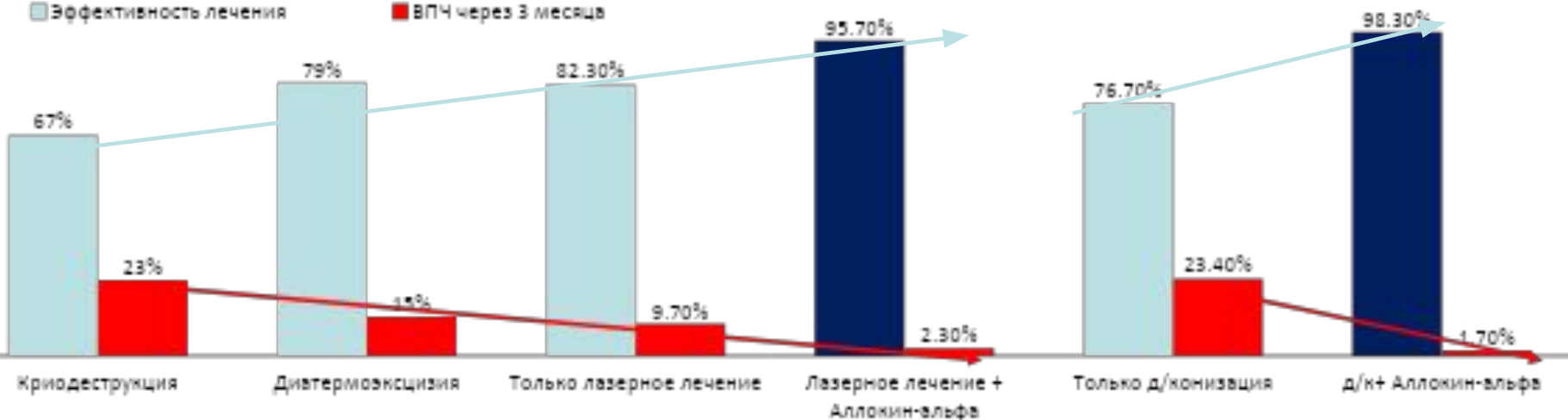
Лечение Аллокином-альфа (в количестве 6 инъекций подкожно через день) эффективно в предоперационной подготовке больных CIN2–3/CIS перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению вирусной нагрузки у большинства больных (71, 9%).

Место иммунотерапии при ЦИН 3 и микроинвазивном РШМ

ЦИН 1-2, ЦИН 2 степени

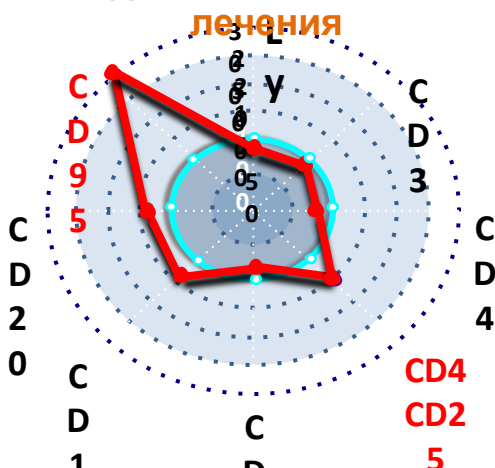
Эффективность лечения

ВПЧ через 3 месяца

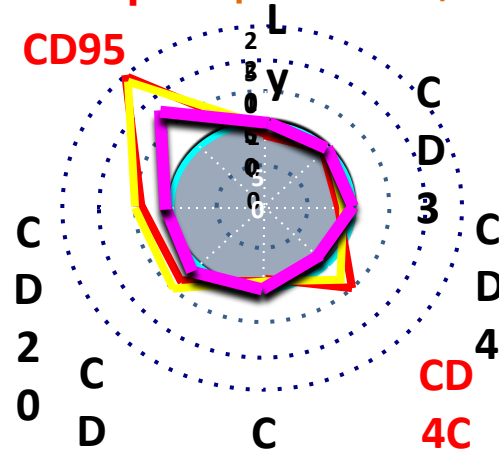
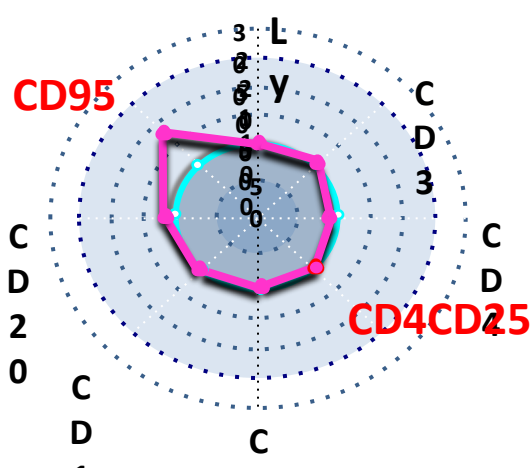


ЦИН 3 + St IA

ЦИН 3 степени до комплексного лечения



ЦИН 3 степени после комплексного лечения Аллокин-альфа через 3 месяца



На пути к победе

- **Д**иссертаций – **16**
- **П**убликаций – более **150** в ведущих журналах
- **П**ролечено от ВПЧ более **500 тысяч** пациентов



Заключение

- **О**бъективно эффективность Аллокина-альфа подтверждена снижением продукции онкогенного белка Е6 после лечения.
- **П**рименение Аллокина- альфа при папилломавирусной инфекции на стадии отсутствия опухолевого процесса гарантированно приведет к нормализации местного иммунного ответа и элиминации вируса из организма, что предупредит развитие опухолевой трансформации клеток.

