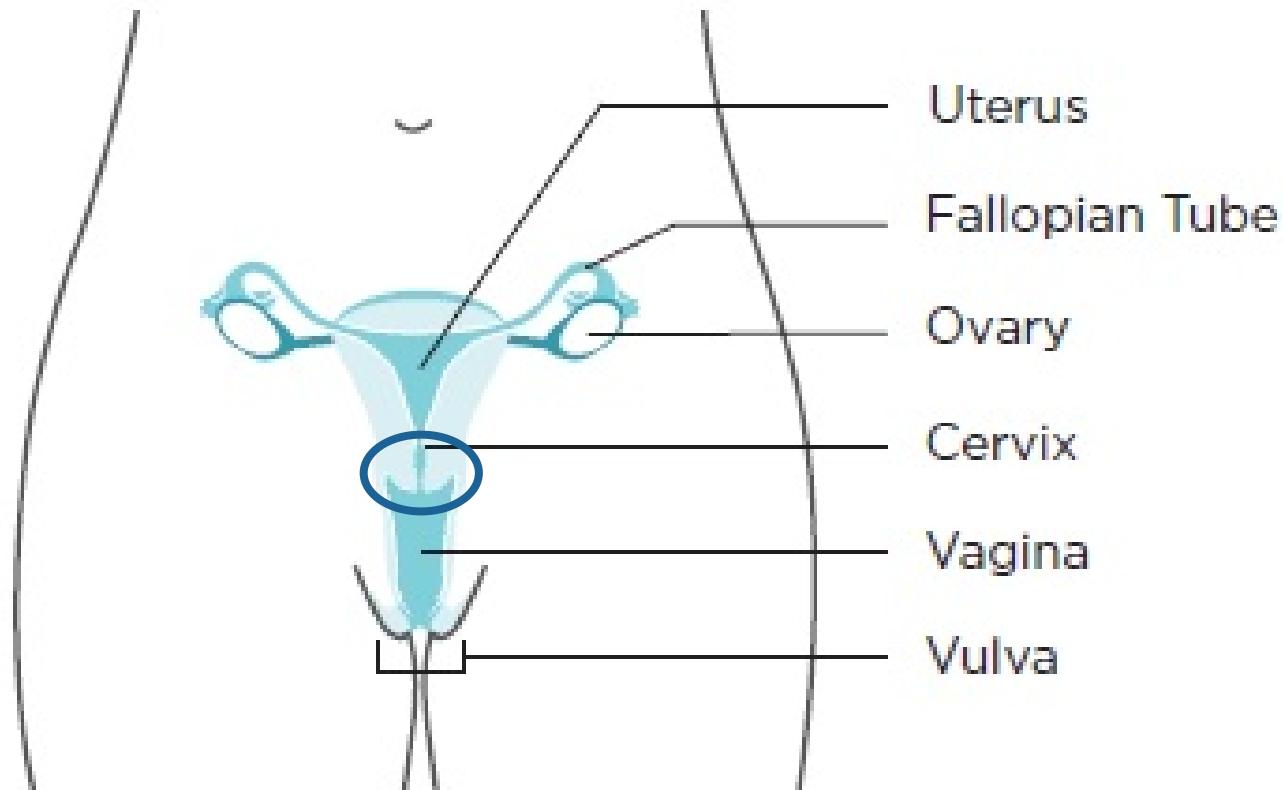


ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

акушер-гинеколог, к.м.н. Усольцева Е.О.

ЖЕНЩИНЫ НЕ ДОЛЖНЫ УМИРАТЬ
ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ШЕЙКА МАТКИ



- Не является внутренним органом, несмотря на то, что не видна в обычной жизни;
- Является частью матки, но рассматривается как отдельный орган;

РАК ШЕЙКИ МАТКИ – ЭТО:



- **плоскоклеточный рак**
69% всех случаев РШМ;
- **аденокарцинома шейки матки**
25% всех случаев РШМ;



В **99,7%** причина рака
шейки матки – вирус
папилломы человека
(ВПЧ)¹



Средний возраст
выявления РШМ – **45 лет**;



Причина смерти
311 365 женщин по
всему миру в 2018
году²

РАК ШЕЙКИ МАТКИ – ЭТО:



- **плоскоклеточный рак**
69% всех случаев РШМ;
- **аденокарцинома шейки матки**
25% всех случаев РШМ;



В 99,7% причина рака
шейки матки – вирус
папилломы человека
(ВПЧ)¹



Средний возраст
выявления РШМ – 45 лет;



Причина смерти
311 365 женщин по
всему миру в 2018
году²



ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

- 200 типов ВПЧ;
- 15 высокоонкогенных типов ВПЧ;
- 16 и 18 типы ВПЧ → 70% РМШ;
- 16,18,31,33,45,58 типы ВПЧ → 90% РМШ.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВПЧ:

- контактный
- аэрогенный
- вертикальный



инфицирование и реинфицирование ВПЧ



ОСОБЕННОСТИ ИМУННОГО ОТВЕТА:

- локальный иммунный ответ;
- врожденный / приобретенный иммунитет;
- естественный / искусственный иммунитет.



элиминация вируса в течение 12 месяцев после инфицирования





ФАКТОРЫ РИСКА ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВПЧ:

- ранний старт половой жизни;
- немоногамные отношения;
- отказ от использования презерватива;
- прием оральных контрацептивов;
- контакт с инфицированными биологическими материалами.

ОСОБЕННОСТИ ИМУННОГО ОТВЕТА:

- врожденные и приобретенные иммунодефициты;
- курение сигарет;
- инфицирование ИППП;

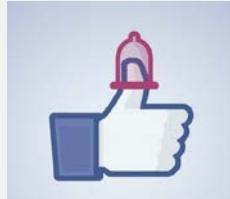




СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ



отложить старт
половой жизни



всегда использовать
презерватив



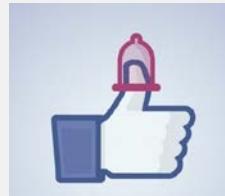
вакцинироваться



отказаться от курения



снизить количество половых
партнеров



защищать себя
от ВИЧ и ИППП



проходить скрининг



СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- **Старт:** все женщины, ведущие половую жизнь, в возрасте с 21 года
ИЛИ через 3 года после начала половой жизни
(ВИЧ-позитивные женщины – через год после начала половой жизни)
- **Финиш:** 69 лет или после экстирпация матки.

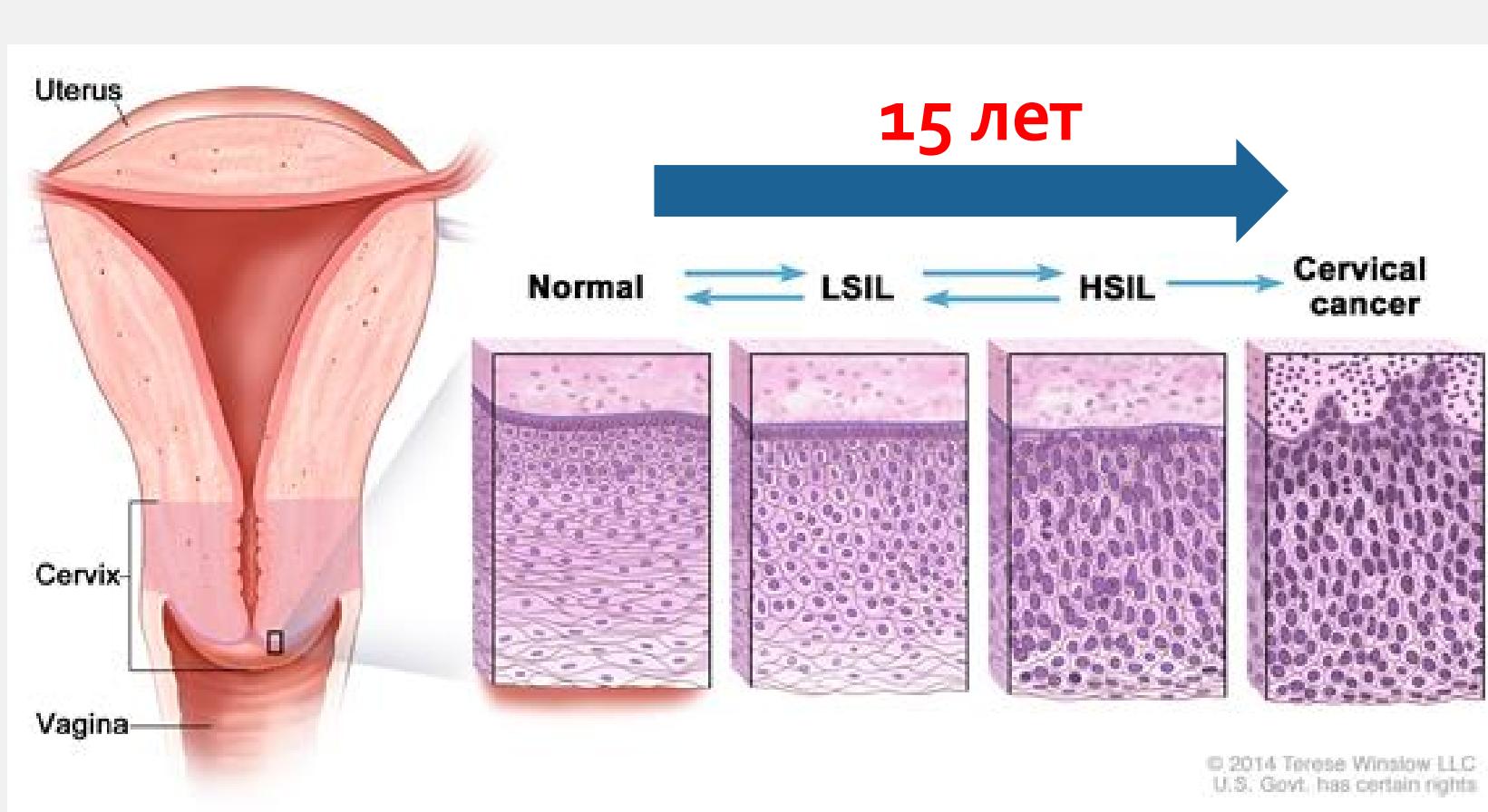
- {
- ПАП-тест ИЛИ
 - мазок на онкоцитологию
 - ИЛИ
 - жидкостная онкоцитология
- }

+ ВПЧ-тест (ВПЧ-типовирование: качественное
выявление высокоонкогенных типов ВПЧ) после 30 лет



СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Цель: выявление
подозрительных изменений в
клетках шейки матки задолго
до развития рака



© 2014 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

КАК ЧАСТО?

PAP test



HPV test



- до 30 лет: цитология каждые 3 года;
- с 30 до 65/69 лет:
цитология + ВПЧ-тест каждые 5 лет
ИЛИ цитология каждые 3 года;

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: СРАВНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендации	Возраст старта	Периодичность до 29 лет	Периодичность с 30 лет	Возраст окончания
American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology; 2012	21	ПАР-тест каждые три года	ПАР-тест каждые 3 года ИЛИ ПАР-тест + ВПЧ-тест каждые 5 лет	65
American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Society of Gynecologic Oncology; 2015	21	Первичный ВПЧ-тест с 25 лет	Первичный ВПЧ-тест с 25 лет каждые 3 года	-
United States Preventive Services Task Force, 2018	21	ПАР-тест каждые три года	ПАР-тест каждые 3 года ИЛИ ВПЧ-тест каждые 5 лет ИЛИ ПАР-тест + ВПЧ-тест каждые 5 лет	65
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016	21	ПАР-тест каждые три года ИЛИ первичный ВПЧ-тест с 25 лет	ПАР-тест каждые 3 года ИЛИ ПАР-тест + ВПЧ-тест каждые 5 лет ИЛИ ВПЧ-тест каждые 3 лет	65
American College of Physicians, 2015	21	ПАР-тест каждые три года	ПАР-тест каждые 3 года ИЛИ ПАР-тест + ВПЧ-тест каждые 5 лет	65

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации	Возраст старта	Периодичность до 29 лет	Периодичность с 30 лет	Возраст окончания
Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных), 2017.	21	ПАР-тест каждые три года	ПАР-тест каждые 3 года ИЛИ ПАР-тест + ВПЧ-тест каждые 5 лет	69
Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения"	18	ПАР-тест каждые три года*	ПАР-тест каждые три года*	64
Приказ МЗ РФ от 3.02.15 №36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения" (УТРАТИЛ СИЛУ)	30	ПАР-тест каждые три года	ПАР-тест каждые три года	60

*Цитологическое исследование мазка (соскоба) с шейки матки может проводиться по медицинским показаниям без учета установленной периодичности.

PAP test



HPV test



ВАЖНО:

- до 30 лет ВПЧ-типирование не используется для скрининга!
- кольпоскопия – не скрининговый метод!

ВЫБОР ТЕСТА

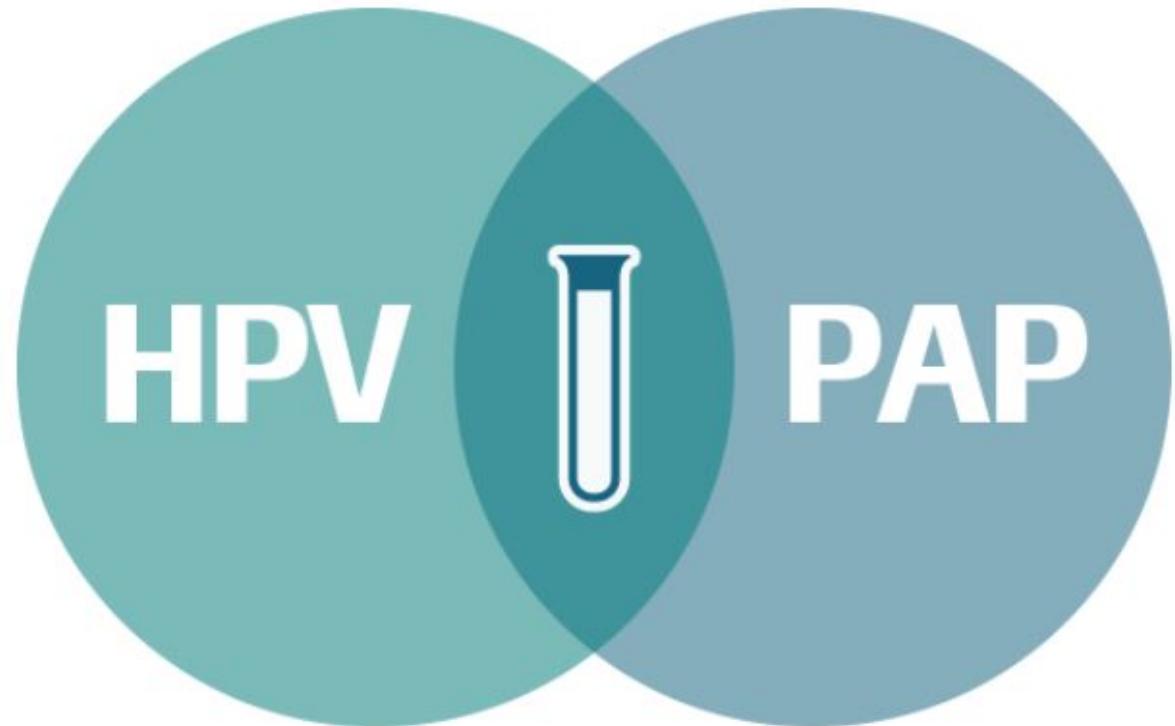
«ОБЫЧНАЯ» ОНКОЦИТОЛОГИЯ



ЖИДКОСТНАЯ ОНКОЦИТОЛОГИЯ



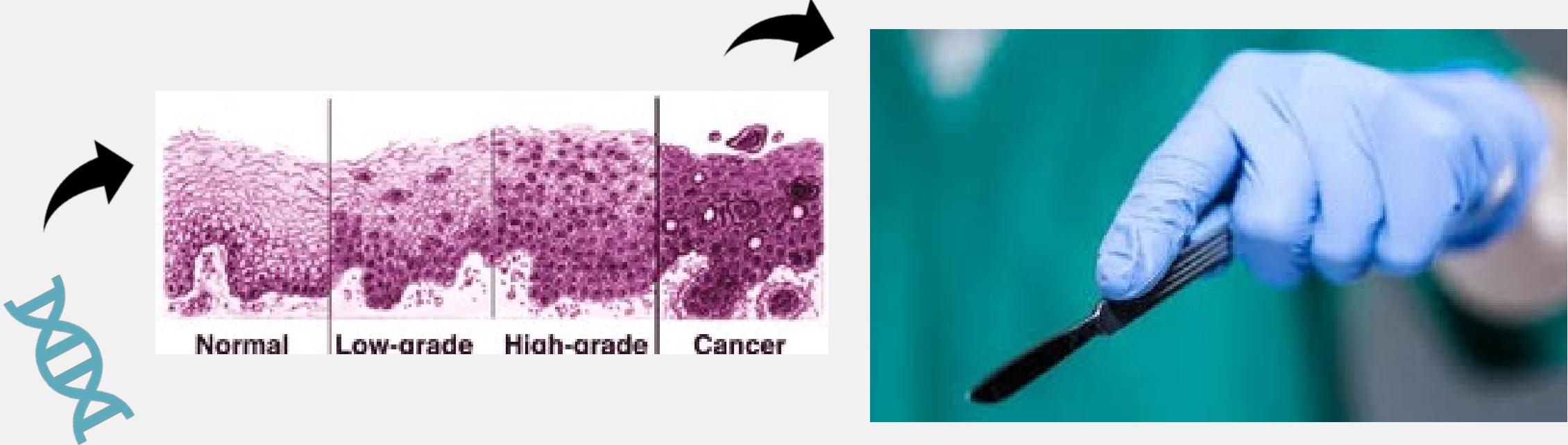
Благодаря
скринингу
заболеваемость
и смертность
РМШ ↓ на 75%
за последние 50
лет^{1,2}



1. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics / Quinn M et al. // BMJ. 1999 Apr 3;318(7188):904-8. 2. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005 / Willoughby BJ et al. // J Public Health (Oxf). 2006 Dec;28(4):355-60.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

- «Извлечь» вирус из клетки нельзя;
- Можно наблюдать за процессом неоплазии;
- Атипичные клетки (участки тканей) можно удалить.

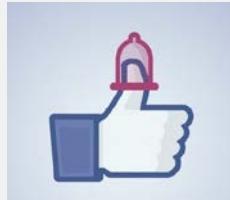




СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ



отложить старт
половой жизни



всегда использовать
презерватив



проходить скрининг



отказаться от курения



снизить количество половых
партнеров



защищать себя
от ВИЧ и ИППП



вакцинироваться

ВАКЦИНЫ ОТ ВПЧ

- 2-валентная вакцина («Церварикс»): против типов **ВПЧ 16 и 18** типов.
- 4-валентная вакцина («Гардасил»): против 6, 11, 16 и 18 типов **ВПЧ** .
- 9-валентная вакцина («Гардасил 9»): против 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52 и 58 типов **ВПЧ** .



ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ

Безопасность вакцин:

- вакцины от ВПЧ безопасны^{1,2,3};
- вакцины не вызывают бесплодие.

Ограничения вакцинации:

- вакцины не обладают терапевтическим потенциалом в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний⁴;

1. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine / Slade BA et al. // JAMA. 2009 Aug 19;302(7):750-7. 2. Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007 / MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 May 2;57(17):457-60. 3. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013—United States // MMWR Recomm Rep. 2013;62(29):591. 4. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial / Trimble CL et al. // Lancet. 2015;386(10008):2078



A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection

Gayle DeLong

Department of Economics and Finance, Baruch College/City University of New York, New York, NY, USA

ABSTRACT

Birth rates in the United States have recently fallen. Birth rates per 1000 females aged 25–29 fell from 118 in 2007 to 105 in 2015. One factor may involve the vaccination against the human papillomavirus (HPV). Shortly after the vaccine was licensed, several reports of recipients experiencing primary ovarian failure emerged. This study analyzed information gathered in National Health and Nutrition Examination Survey, which represented 8 million 25-to-29-year-old women residing in the United States between 2007 and 2014. Approximately 60% of women who did not receive the HPV vaccine had been pregnant at least once, whereas only 35% of women who were exposed to the vaccine had conceived. For married women, 75% who did not receive the shot were found to conceive, while only 50% who received the vaccine had ever been pregnant. Using logistic regression to analyze the data, the probability of having been pregnant was estimated for females who received an HPV vaccine compared with females who did not receive the shot. Results suggest that females who received the HPV shot were less likely to have ever been pregnant than women in the same age group who did not receive the shot. If 100% of females in this study had received the HPV vaccine, data suggest the number of women having ever conceived would have fallen by 2 million. Further study into the influence of HPV vaccine on fertility is thus warranted.

ARTICLE HISTORY

Received 5 August 2017
Revised 13 May 2018
Accepted 14 May 2018.

ORIGINAL ARTICLE

Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes

Nikolai M. Scheller, M.D., Björn Pasternak, M.D., Ph.D.,
Ditte Mølgaard-Nielsen, M.Sc., Henrik Svanström, Ph.D.,
and Anders Hviid, Dr.Med.Sci.

ABSTRACT

BACKGROUND

The quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is recommended for all girls and women 9 to 26 years of age. Some women will have inadvertent exposure to vaccination during early pregnancy, but few data exist regarding the safety of the quadrivalent HPV vaccine in this context.

METHODS

We assessed a cohort that included all the women in Denmark who had a pregnancy ending between October 1, 2006, and November 30, 2013. Using nationwide registers, we linked information on vaccination, adverse pregnancy outcomes, and potential confounders among women in the cohort. Women who had vaccine exposure during the prespecified time windows were matched for propensity score in a 1:4 ratio with women who did not have vaccine exposure during the same time windows. Outcomes included spontaneous abortion, stillbirth, major birth defect, small size for gestational age, low birth weight, and preterm birth.



Paediatric and Perinatal Epidemiology

doi: 10.1111/ppe.12408

Brief Report

The Effect of Vaccination Against Human Papillomavirus on Fecundability

Kathryn A. McInerney,^a Elizabeth E. Hatch,^a Amelia K. Wesselink,^a Ellen M. Mikkelsen,^b Kenneth J. Rothman,^{a,c}
Rebecca B. Perkins,^d Lauren A. Wise^a

^aDepartment of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, MA^bDepartment of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus N, Denmark^cRTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC^dDepartment of Obstetrics and Gynecology, Boston University School of Medicine, Boston, MA

Abstract

Background: The human papillomavirus (HPV) vaccine was developed to prevent infection with strains of HPV that cause cervical cancer. While HPV infection has been associated with reduced semen quality and lower pregnancy rates in some studies, no studies have examined the relationship between HPV vaccination and fecundability. We hypothesize that HPV prevention via vaccination will protect fecundity.

Methods: We analysed data from Pregnancy Study Online (PRESTO), a preconception cohort of North American pregnancy planners. Between 2013 and 2017, we followed 3483 female pregnancy planners and 1022 of their male partners for 12 months or until reported pregnancy, whichever came first. At baseline, participants reported whether they had been vaccinated against HPV and their age at vaccination. We estimated fecundability ratios (FR) and 95% confidence intervals (CI) using proportional probabilities models adjusted for sociodemographics, smoking, and abnormal Pap test before HPV vaccination (females only).

Results: HPV vaccination was more prevalent among females (33.9%) than males (5.2%). There was little overall association between female vaccination (FR 0.98, 95% CI 0.90, 1.08) or male vaccination (FR 1.07, 95% CI 0.79, 1.46) and fecundability. Among females with a history of sexually transmitted infections or pelvic inflammatory disease (i.e. a group at high risk of exposure to HPV infection), those vaccinated against HPV had higher fecundability than those not vaccinated (FR 1.35, 95% CI 0.99, 1.86).

Conclusion: Although HPV vaccination had little effect on fecundability overall, HPV vaccination was positively

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ
НЕ ПРИВОДИТ К БЕСПЛОДИЮ И
НЕ ОСЛОЖНЯЕТ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: КОМУ?

- **девочкам:** от 9 лет или до начала половой жизни и до 26 лет;
- **мальчикам:** от 9 лет или до начала половой жизни и до 21 года (МСМ – до 26 лет);
- не вакцинированным ранее **иммунокомпроментированным** женщинам и мужчинам: до 26 лет.
- После 26 лет: не вакцинированных ранее людям до коптархе ИЛИ состоящим в моногамных отношениях^{4,5}.



1. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2019 / Kim DK et al // Ann Intern Med. 2019;170(3):182. 2. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Markowitz LE et al // MWR Recomm Rep. 2014;63(RR-05):1. 3. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices / Petrosky E et al // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):300. 4. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study / Wheeler CM // Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1154. 5. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study / Skinner SR et al. // Lancet. 2014;384(9961):2213.

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: КАК?

- до начала половой жизни ИЛИ позже;
- по схеме «**0 – 1/2 – 6 мес**»
 - до 15 лет по схеме «о - 6/12 мес»)^{1,2}
 - для иммунокомпромитированных пациентов: по схемам «о - 1/2 – 6»
- Истории с плохими РАР-тестами – не противопоказание к вакцинации³
- НЕ нужно определять ВПЧ-тест или тест на беременность перед вакцинацией⁴;
- НЕ нужно определять АТ после вакцинации⁴;



1. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Markowitz LE et al. // MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-05):1. 2. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2019 / Robinson CL et al. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(5). 3. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Markowitz LE et al. // MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-05):1. 4. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). AU Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) SOMMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-05):1.

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: КАК?

- вакцины от ВПЧ можно вводить в одно время с другими вакцинами (инъекции разные точки тела);
- разорванную схему вакцинации можно продолжить в любой момент¹;
- схему вакцинации лучше проводить одним торговым препаратом²;
 - нет информации, какая вакцина была в схеме – используй «Гардасил»;
- дополнительные инъекции вне схемы НЕ нужны (в том числе НЕ нужно дополнительно «ревакцинироваться» 9-валентной вакциной).



1. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2011 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Aug;61(34):671-7. 2. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices / Petrosky E et al.// MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):300.

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: ЭФФЕКТИВНА?

Вакцинация от ВПЧ эффективно предотвращает:

- дисплазию шейки матки (CIN2 or 3)^{1,2,3}
- adenocarcinoma *in situ*¹.

4- и 9-валентные вакцины предотвращают:

- интрацервикальную неоплазию вульвы и влагалища (VAIN and VIN 1-3)^{1,2}



ЖЕНЩИНЫ НЕ ДОЛЖНЫ УМИРАТЬ
ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!