Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин

Методические рекомендации
МР 3.1.0155—19

Издание официальное

Москва • 2020

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин

Методические рекомендации
МР 3.1.0155—19

ББК 51.9+52.63
П71

П71 **Предупреждение** развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин: Методические рекомендации.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.—22 с.

ISBN 978–5–7508–1729–0

1. Разработаны ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (А. А. Попова, О. Ю. Шипулина, М. Ю. Дмитрюкова, Э. А. Домонова, З. К. Суворова, В. В. Покровский).

2. Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 29 ноября 2019 г.

3. Введены впервые.

ББК 51.9+52.63

ISBN 978–5–7508–1729–0

© Роспотребнадзор, 2020

Содержание

I. Общие положения и область применения 4
II. Заболевания папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин 5
III. Профилактика рака шейки матки 9
IV. Особенности проведения цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин 12
V. Профилактика рака ануса 17
Библиографические ссылки 19

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации

А. Ю. Попова

29 ноября 2019 г.

3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ПРОФИЛАКТИКА
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин

Методические рекомендации МР 3.1.0155—19

I. Общие положения и область применения

1.1. Настоящие методические рекомендации (далее – МР) определяют алгоритм комплекса медико-профилактических мероприятий раннего выявления онкологической патологии шейки матки и ануса у ВИЧ-инфицированных женщин.

1.2. Расширение спектра антиретровирусных препаратов и применение средств комбинированной фармакотерапии привело к увеличению сроков и повышению качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. На фоне значительного снижения частоты ряда оппортунистических инфекций возросла роль заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека: рака шейки матки (далее – РШМ), а также рака ануса, способных повлиять на долгосрочное течение ВИЧ-инфекции.

МР содержат рекомендации по вакцинации, цервикальному и анальному скринингу для профилактики онкологической патологии шейки матки и анального рака у ВИЧ-инфицированных женщин.

Отсутствие четких рекомендаций по проведению цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин в Российской Федерации, а также недостаточный охват таких пациенток скринингом обусловливают актуальность предлагаемых алгоритмов наблюдения, разработки и внедрения профилактических программ, направленных именно на популяцию ВИЧ-инфицированных женщин.

1.3. МР предназначены для органов и организаций Роспотребнадзора, а также могут быть использованы медицинскими организациями, образовательными организациями медицинского профиля и научно-исследовательскими организациями.

II. Заболевания папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин

2.1. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (далее – ВПЧ ВКР) оказывает трансформирующее воздействие на клетки базального слоя эпителия и может привести к развитию предраковых поражений слизистой оболочки человека. Из числа ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (далее – ЗНО) в настоящий момент РШМ является самой актуальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, приблизительно 90 % из которых приходится на РШМ [5, 10]. Также ВПЧ ВКР является причиной рака ануса (около 90 % случаев), около 40 % всех случаев рака влагалища и вульвы, 10—15 % случаев рака ротовой полости и гортани.

2.2. Согласно классификации Международного Агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) к группе ВПЧ ВКР принадлежат 12 типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59. Как скорее всего канцерогенный (probably) рассматривается 68 тип и 12 типов (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97) – как возможно канцерогенные (possibly). К группе низкого канцерогенного риска (далее – НКР) принадлежат типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 [16, 29, 30].

2.3. Около 70 % РШМ имеют тесную связь с 16 и 18 типами ВПЧ, еще 20 % – с 31, 33, 35, 45, 52 и 58 типами. Ранговое и долевое распределение типов ВПЧ в этиологической структуре РШМ имеет региональные различия. Эти региональные различия могут влиять на эффективность профилактики РШМ с помощью вакцин, содержащих антигены только 16 и 18 типов ВПЧ, которые за счет перекрестного реагирования могут достаточно эффективно защитить от генетически близких 31 и 45 типов, но плохо защищают от 33, 39, 52, 58 и 59 типов ВПЧ. Для таких регионов могут быть рекомендованы вакцины второго поколения, содержащие антигены других типов вируса.

2.4. У ВИЧ-инфицированных женщин отмечают высокую частоту выявления ВПЧ-инфекции (28—48 % в зависимости от региона и возраста) и повышенный риск развития РШМ по сравнению с общей популяцией [9, 24]. Спектр выявляемых генотипов ВПЧ ВКР у ВИЧ-инфи-

цированных женщин имеет отличия от общей популяции, и у них чаще регистрируют сочетания сразу нескольких типов ВПЧ ВКР (от 3 до 5 типов) [9, 13]. Эти данные следует учитывать при выборе вакцины в данной группе пациенток.

2.5. В отличие от РШМ, при котором инфицирование ВПЧ 16 типа составляет примерно 50 %, в отношении рака анального канала персистенция ВПЧ 16 типа обусловливает более 70 % случаев заболевания в общей популяции. ВИЧ-инфицированные пациенты часто бывают заражены сразу несколькими генотипами ВПЧ. В эпителии анального канала, помимо ВПЧ 16 (53 %), выявлялись генотипы 18 (27 %), 58 (22 %) и 83 (22 %) [26]. Наиболее частыми у мужчин, практикующих сексуальные отношения с мужчинами (далее – МСМ), типами ВПЧ были 51, 52, 31, 18 и 16. ВПЧ 16 генотипа характеризовался высокой персистенцией и, вероятно, наиболее выраженной онкогенностью [20].

2.6. Аногенитальная папилломавирусная инфекция передается половым путем [5, 11, 12]. Половая активность является фактором риска первичного инфицирования, и сексуально активные подростки и молодые люди имеют самый высокий риск инфицирования. Раннее начало половой жизни рассматривается как фактор риска прогрессии ВПЧ-инфекции [11, 12].

Риск приобретения ВПЧ-инфекции повышается у женщин при смене полового партнера и значительно повышается при частой смене половых партнеров. Женщины, у которых было большое количество партнеров на протяжении жизни, имеют повышенный риск инфицирования. Сопоставимый риск инфицирования ВПЧ будет и у моногамных женщин, имеющих полигамных партнеров.

Использование презервативов позволяет снизить риск передачи ВПЧ от мужчины к женщине [11, 12]. Частота выявления ВПЧ была достоверно ниже у женщин, партнеры которых использовали презервативы каждый раз при половом контакте, на протяжении всего полового акта, в течение 9 месяцев до момента тестирования, чем у женщин, партнеры которых использовали презервативы менее 5 % времени полового акта.

Высокая инфицированность ВПЧ среди сексуально активных полигамных мужчин и женщин является важным фактором распространения инфекции среди населения, что в отсутствие профилактических программ скрининга и вакцинации приводит к росту заболеваемости РШМ.

2.7. Среди факторов, способствующих хронизации ВПЧ-инфекции, отмечают раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, аногенитальные контакты, воспалительные заболевания

шейки матки и влагалища, частые роды и аборты, способствующие нарушению целостности эпителия слизистой оболочки. Наличие в анамнезе более семи беременностей рассматривают как прогностически неблагоприятный признак [5].

Длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, недостаточное содержание в пищевом рационе витаминов А и С, β-каротина, фолиевой кислоты, курение, злоупотребление алкоголем могут усиливать повреждающее действие ВПЧ на клетку [5].

2.8. Согласно статистическим данным за 2017 г., в Российской Федерации РШМ занимает пятое место (5,3 %) по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и первое место в структуре смертности от ЗНО у женщин с 20 до 45 лет [6]. «Грубый» показатель заболеваемости – 22,33 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный – 15,76. «Грубый» показатель смертности от РШМ составил 8,23 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный – 5,18 (рис. 1).

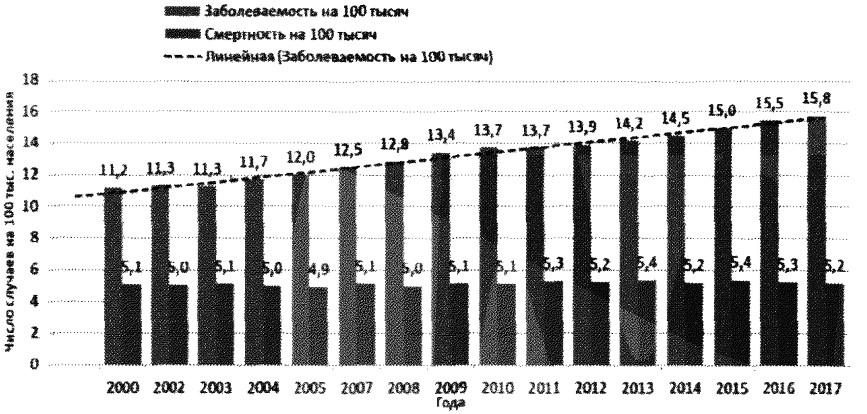


Рис. 1. Заболеваемость и смертность от РШМ в Российской Федерации

2.9. У ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-негативными чаще встречается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (далее – ЦИН) и РШМ из-за нарушенной способности элиминировать ВПЧ [9, 10, 13]. У женщин с низким содержанием CD4+-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) регистрируется самый высокий показатель распространенности ВПЧ-инфекции. При количестве CD4+-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл увеличивается частота ЦИН. Заболевают РШМ в течение 3 лет с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции 20 % женщин с плоскоклеточной дисплазией. РШМ у ВИЧ-инфицированных

женщин характеризуется быстрым прогрессированием, плохой восприимчивостью к терапии и повышенной частотой рецидивов.

Основной причиной смерти от онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин является РШМ [18]. Согласно данным Глобальной статистики рака за 2018 год, основное количество смертей женщин от РШМ приходится на страны, где регистрируется наибольшая заболеваемость ВИЧ-инфекцией, имеющие низкий уровень дохода, и составляет от 8,2 до 30 на 100 тыс. населения [14]. По результатам скорректированной оценки, наличие ВИЧ-инфекции значительно повышает риск смерти от РШМ [27]. Влияние антиретровирусной терапии (далее – АРТ) на РШМ и ЦИН остается неясным [10].

2.10. В настоящее время ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. В условиях сложившейся эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации женщины являются уязвимыми как в отношении инфицирования ВИЧ, так и в отношении риска развития РШМ. В течение последних лет наблюдается тенденция к увеличению числа ВИЧ-инфицированных женщин. На 31.12.2017 в Российской Федерации зарегистрировано 429 644 впервые выявленные ВИЧ-инфицированные женщины в возрастной категории от 15 до 70 лет и старше [7].

Существует вероятность увеличения количества случаев РШМ у ВИЧ-позитивных женщин в Российской Федерации, которое, во-первых, связано с недостаточным охватом цервикальным скринингом популяции ВИЧ-инфицированных женщин, а во-вторых, с успешным продлением жизни при эффективном использовании АРТ. Подавление ВИЧ-инфекции и продление жизни потенциально ведет к накоплению соматических мутаций, способствующих канцерогенезу. Поэтому ВИЧ-инфицированные женщины – это группа прицельного внимания, для которой необходима своевременная диагностика предраковых заболеваний шейки матки в целях предотвращения развития РШМ.

2.11. Заболеваемость анальным раком в общей популяции растет как среди мужчин, так и женщин и составляет примерно 2 % в год во всем мире. При этом около 60 % всей заболеваемости анальным раком приходится на долю женщин [28, 31].

Согласно статистическим данным за 2017 год, рак ануса совместно с раком прямой кишки и ректосигмоидного соединения занимает седьмое место (4,9 %) по распространенности в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости и пятое место в структуре смертности (рис. 2) [6].

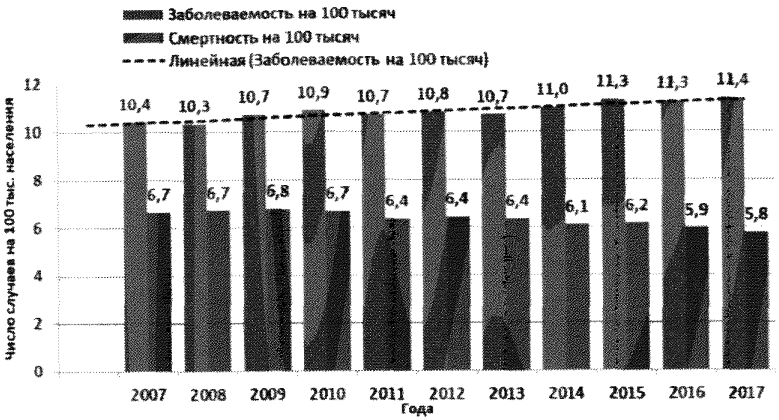


Рис. 2. Заболеваемость и смертность от рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса в Российской Федерации

Персистирующая ВПЧ-инфекция может привести к развитию предракового состояния – анальной интраэпителиальной неоплазии (далее – АИН). В зависимости от выраженности морфологических изменений выделяют три степени АИН: 1-ю (легкую), 2-ю (умеренную) и 3-ю (тяжелую). При АИН тяжелой степени поражаются все слои эпителия, что сопровождается высоким риском развития рака анального канала [28, 31].

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов заболеваемость раком ануса регистрируется значительно чаще, независимо от половой принадлежности и сексуальных предпочтений и находится в обратной зависимости от уровня СД4+лимфоцитов. Группу риска развития рака ануса составляют женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки и МСМ.

III. Профилактика рака шейки матки

3.1. В настоящее время существует двухэтапная система профилактики РШМ:

– первичная профилактика – система мер по выявлению факторов риска развития РШМ и их устранение: пропаганда здорового образа жизни, повышение уровня образования населения, борьба с курением, использование барьерных методов контрацепции, профилактика и выявление факторов риска распространения папилломавирусной инфекции

(далее – ПВИ) и других инфекций, передаваемых половым путем (далее – ИППП), а также разработка и внедрение профилактических вакцин;

– вторичная профилактика – цервикальный скрининг, т. е. обследование всех женщин с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений шейки матки.

3.2. Применение вакцин рекомендуется для рутинной вакцинации девочек и мальчиков до начала половой жизни. В настоящее время существуют следующие виды вакцин:

– вакцина для создания иммунитета против четырех типов ВПЧ 16/18/6/11 (например, Гардасил);

– вакцина для создания иммунитета против 16 и 18 типов ВПЧ (например, Церварикс);

– вакцина для создания иммунитета против девяти типов ВПЧ 16/18/31/33/45/52/58/6/11 (например, Гардасил 9).

После вакцинации девушки и женщины подлежат цервикальному скринингу [1—4].

При оценке распределения генотипов ВПЧ ВКР в странах Европы было зафиксировано, что менее 40 % ВИЧ-инфицированных женщин имели генотипы ВПЧ, включенные в 2- и 4-валентные вакцины против ВПЧ. 79 % ВИЧ-инфицированных женщин имели генотипы, включенные в 9-валентную вакцину [25]. На территории Российской Федерации и СНГ также зафиксирован широкий спектр выявленных генотипов ВПЧ ВКР у ВИЧ-инфицированных женщин [9, 13]. Рекомендуется для ВИЧ-инфицированных женщин использовать вакцины, действующие против большего количества типов ВПЧ ВКР.

3.3. Цервикальный скрининг проводится для выявления и своевременного лечения предраковых изменений шейки матки с целью профилактики развития РШМ. В качестве скрининга применяются следующие методы или их сочетание: цитологическое исследование мазков с шейки матки (традиционная или жидкостная цитология), метод визуальной оценки состояния эпителия шейки матки, тестирование на ВПЧ ВКР (ВПЧ-тестирование).

3.3.1. Цитологическое исследование эпителиальных клеток с шейки матки цервикального канала (ПАП-тест, мазок по Папаниколау) – это исследование, направленное на выявление онкопатологии шейки матки (наличие атипичных клеток, дисплазия различной степени тяжести), которое может быть проведено традиционным методом или методом жидкостной цитологии.

В случае традиционного метода соскоб клеток со всей поверхности зоны трансформации получают с помощью цитощетки. Клетки затем

переносят на предметное стекло, и мазок немедленно фиксируют спиртом, если предполагается окраска по Папаниколау (суправитальная фиксация), затем окрашивают и исследуют под микроскопом. В оптимальных условиях цитологическое исследование стандартных препаратов позволяет выявить до 84 % случаев предраковых заболеваний и РШМ.

Жидкостная цитология (далее – ЖЦ) – это усовершенствование цитологического исследования соскобов эпителия с шейки матки. Жидкостный ПАП-тест отличается тем, что мазок готовится сотрудниками лаборатории из емкости с транспортной спиртовой средой, куда помещают взятые с шейки матки клетки эпителия, что обеспечивает высокое качество цитологического препарата и длительное хранение образца. При необходимости можно провести дополнительные исследования клеточного материала (например, иммуноцитохимические исследования). Для приготовления цитологического препарата могут быть использованы автоматические станции для подготовки и окрашивания мазка. Все вышеперечисленное повышает качество цитологического исследования.

Использование жидкостной цитологии (требует специально обученного медицинского персонала, специального оборудования и реактивов) имеет ряд преимуществ:

– полученные препараты имеют более высокое качество и более высокую чувствительность выявления интраэпителиальных поражений;

– метод дает меньшее количество «недостаточно адекватных» и неадекватных препаратов;

– исследование каждого препарата требует меньше времени, что повышает производительность и рентабельность;

– возможность приготовления дополнительного стеклопрепарата из образца;

– полученный материал может быть использован также для исследования на ДНК ВПЧ и клеточные маркеры прогрессии ЦИН (например, ко-экспрессия белков p16 и Ki67).

3.3.2. Визуальный метод – самый простой и доступный способ оценки состояния шейки матки, не требующий специального оборудования. Визуальная оценка проводится при обнаженной в зеркалах шейке матки с использованием пробы с 3—5% уксусной кислоты либо пробы с раствором Люголя.

К преимуществам визуального метода относят его простоту, доступность и низкую стоимость. Недостатки метода – зависимость результатов от качества подготовки медицинского персонала, низкая специфичность, получение ложноположительных результатов при пробе с раствором Люголя (при воспалительных процессах происходит вымы-

вание гликогена из поверхностных слоев эпителия), неинформативность при II—III типе зоны трансформации (область стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия смещается в цервикальный канал и ее невозможно визуализировать), которые ограничивают его надежность и широкое применение в скрининге [4].

3.3.3. Молекулярно-биологический метод позволяет определить нуклеиновую кислоту вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в исследуемом образце (далее – НК ВПЧ ВКР). Выявление ВПЧ ВКР с помощью молекулярно-биологических методов (ВПЧ-тестирование) не позволяет установить стадию инфекции, однако однозначно указывает на ее наличие или отсутствие. Четкое определение принадлежности женщины к группе риска с использованием данных тестов позволяет повысить эффективность выявления онкологической патологии шейки матки.

Применяемые в настоящее время методы амплификации нуклеиновых кислот стандартизованы, что позволяет с высокой воспроизводимостью исследовать значительное количество биологического материла в сжатые сроки.

На сегодняшний день во многих странах ВПЧ-тест используется на первом этапе скрининга с последующим цитологическим исследованием ВПЧ-позитивных образцов [21].

Виды биологического материала, используемого для ВПЧ-тестирования:

– соскоб эпителия цервикального канала, в том числе помещенный в среду для жидкостной цитологии. В этом случае биологический материал, забранный для цитологического исследования, используется также для проведения ВПЧ-тестирования;

– отделяемое боковых стенок влагалища, в том числе образцы, забранные пациентом самостоятельно. Самостоятельно забранный материал значительно расширяет группу обследуемых пациентов. Забор материала для ВПЧ-тестирования самой ВИЧ-инфицированной женщиной является преимуществом перед ПАП-тестом, так как позволяет охватить большее количество женщин при отсутствии специалистов.

IV. Особенности проведения цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин

4.1. Рак шейки матки – заболевание, контролируемое путем проведения профилактических мероприятий (вакцинация, цервикальный скрининг). Так как в Российской Федерации не проводится повсемест-

ная вакцинация от ВПЧ, то основой профилактики РШМ является своевременно проведенный цервикальный скрининг.

4.2. Все вновь выявленные ВИЧ-инфицированные женщины, вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов, должны быть осмотрены гинекологом, у них необходимо собрать сексуальный и гинекологический анамнез, провести цервикальный скрининг с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений шейки матки [4, 8, 9, 13, 17, 21, 22].

4.3. Схема цервикального скрининга ВИЧ-инфицированных женщин:

– начало скрининга – 21 год или в течение 1 года после начала половой жизни;

– конец скрининга – продолжается и после 69 лет;

– в период 21—29 лет для скрининга используется цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в год;

– в период старше 30 лет для скрининга используется цитология/жидкостная цитология + ВПЧ-тестирование не реже 1 раза в 3 года.

4.4. Для ВИЧ-инфицированных женщин моложе 30 лет основным способом для скрининга рака шейки матки является ПАП-тест. Алгоритм наблюдения ВИЧ-инфицированных женщин этого возраста представлен на рис. 3:

– если первоначальный ПАП-тест в норме, следующий ПАП-тест должен быть проведен в течение 12 месяцев. Если результаты 3 последовательных ПАП-тестов в норме, то следующее обследование рекомендуется проводить через 3 года;

– при обнаружении атипических изменений в ПАП-тесте и выявлении ДНК ВПЧ рекомендуется проведение кольпоскопии и решение вопроса о необходимости проведения биопсии. В данном случае применение ВПЧ-тестирования позволяет сократить время наблюдения;

– при ASC-US (atypical squamous cells undertermined significance – атипические клетки плоского эпителия неясного значения), если ВПЧ-тестирование недоступно, рекомендовано проведение цитологического исследования через 6 и 12 месяцев. При выявлении интраэпителиальных поражений рекомендовано повторение цитологического исследования и проведение кольпоскопии с биопсией.

4.5. Для ВИЧ-инфицированных женщин моложе 30 лет рекомендуется проведение ПАП-теста (не реже 1 раза в год), а не ВПЧ-тестирование, так как:

– в этом возрасте наблюдается наибольшая сексуальная активность (отрицательный ВПЧ-тест не гарантирует отсутствие ВПЧ-инфекции при смене полового партнера);

– в этом возрасте у ВИЧ-инфицированных женщин показана высокая скорость прогрессирования интраэпителиальных поражений и возможное развитие интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести или РШМ к следующему исследованию.

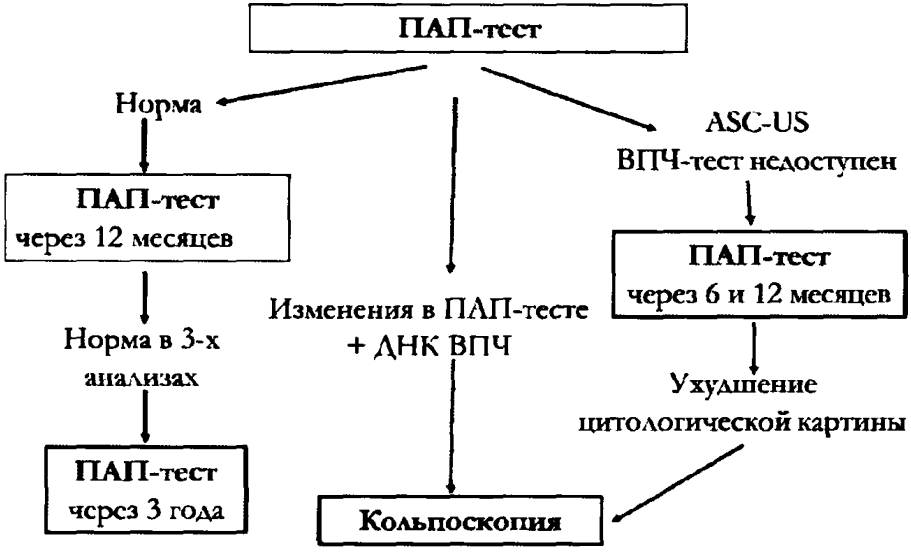


Рис. 3. Алгоритм цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин моложе 30 лет

4.6. Для ВИЧ-инфицированных женщин старше 30 лет цитологический скрининг основан на совместном применении ВПЧ-тестирования и цитологического исследования. Основой цервикального скрининга для ВИЧ-инфицированных женщин данной возрастной группы должен быть ВПЧ-тест с определением 14 типов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) методом ПЦР. Из эпидемиологических данных по распространенности различных генотипов ВПЧ высокого риска в РШМ следует, что выявление лишь двух наиболее распространенных генотипов ВПЧ (16 и 18) будет обладать низкой диагностической чувствительностью – будет выявлено только около 72 % всех опухолей. Высокой диагностической чувствительностью обладают тесты, выявляющие широкий спектр генотипов ВПЧ высокого риска (не менее 13 типов

ВПЧ) – в 95—99 % всех опухолей. Алгоритм наблюдения ВИЧ-инфицированных женщин старше 30 лет представлен на рис. 4:

– отрицательный результат ВПЧ-теста свидетельствует о минимальном риске развития предраковых и раковых поражений в длительной перспективе, что обеспечивает удлиненный интервал цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин старше 30 лет и имеющих отрицательный ПАП-тест с отрицательным ВПЧ-тестом;

– при недоступности ВПЧ-тестирования рекомендуется использовать цитологическое исследование;

– при невозможности использования ВПЧ-тестирования упор делается на ПАП-тест. Если первоначальный ПАП-тест в норме, следующий ПАП-тест должен быть проведен в течение 12 месяцев. Если результаты 3 последовательных ПАП-тестов в норме, то следующее обследование рекомендуется проводить через 3 года;

– при нормальных результатах ПАП-теста и выявлении ДНК ВПЧ (не 16/18 генотипа) рекомендуется повтор анализа через 12 месяцев;

– при нормальных результатах ПАП-теста и выявлении ДНК ВПЧ (16/18 генотипа) рекомендуется проведение кольпоскопии и решение вопроса о необходимости проведения биопсии. В данном случае применение ВПЧ-тестирования позволяет сократить время наблюдения;

– при цитологическом результате – ASC-US (atypical squamous cells undertermined significance – атипические клетки плоского эпителия неясного значения) и обнаруженной ДНК ВПЧ ВКР рекомендуется повтор цитологического исследования через 6 и 12 месяцев;

– при выявлении – L-SIL (low grade squamous intraepithelial lesion – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) и выше рекомендовано проведение кольпоскопии с прицельной биопсией.

При выявлении ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированной женщины следует рекомендовать:

– лечение сопутствующих заболеваний (ИППП, бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза и аэробного вагинита);

– назначение антиретровирусной терапии (если она еще не проводится).

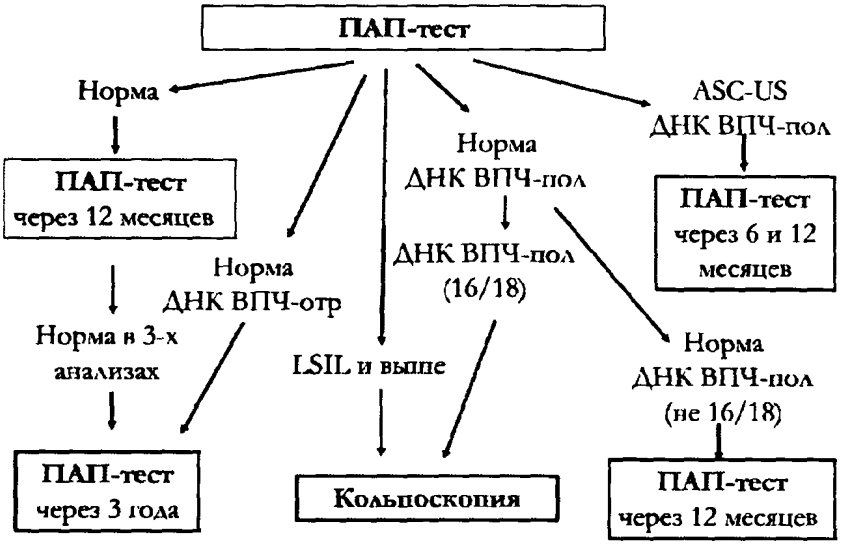


Рис. 4. Алгоритм цервикального скрининга РШМ у ВИЧ-инфицированных женщин старше 30 лет

Данные рекомендации имеют ряд отличий от рекомендаций для общей популяции женщин в Российской Федерации (таблица), которые позволят значительно сократить частоту заболеваемости РШМ у ВИЧ-инфицированных женщин [3, 4]. Предложенный алгоритм уменьшает частоту скрининговых исследований у ВИЧ-инфицированных женщин без увеличения риска возникновения предрака и РШМ.

Таблица

Различия цервикального скрининга для женщин общей популяции и ВИЧ-инфицированных

Показатель	Общая популяция женщин	ВИЧ-инфицированные женщины
Начало скрининга	21 год	21 год или в течение 1 года после начала половой жизни
Окончание скрининга	69 лет	продолжается после 69 лет
Женщины 21—29 лет	ПАП-тест 1 раз в 3 года	ПАП-тест 1 раз в год или 1 раз в 3 года после получения нормы в 3 результатах
Женщины старше 30 лет	ВПЧ-ПАП-тест 1 раз в 5 лет	ВПЧ-ПАП-тест 1 раз в 3 года

V. Профилактика рака ануса

5.1. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов группу риска развития рака ануса составляют женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки и МСМ.

5.2. Для профилактики рака ануса может быть использована двухэтапная система:

– первичная профилактика – это система мер по выявлению факторов риска развития рака ануса и их устранение, внедрение профилактических вакцин;

– вторичная профилактика – это анальный скрининг, т. е. обследование всех пациентов из группы риска с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений ануса.

5.3. Выделены основные группы риска среди ВИЧ-инфицированных женщин:

– женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки;

– женщины с диагностированным ВПЧ ВКР в соскобе из шейки матки;

– женщины, имеющие аногенитальные контакты;

– женщины, имеющие такие жалобы, как кровотечения из прямой кишки, жжение и боль во время дефекации, зуд в области ануса.

В настоящее время национальных рекомендаций для скрининга анального рака у ВИЧ-инфицированных женщин не предложено.

5.4. Ранними проявлениями рака анального канала являются кровотечения из прямой кишки, жжение и боль во время дефекации, зуд в области ануса. Часто пациент данные клинические симптомы связывает с геморроем и не обращается за квалифицированной медицинской помощью длительное время. В ряде случаев развитие рака анального канала протекает бессимптомно. Рекомендуется включить осмотр проктолога в план наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами для решения вопроса о необходимости скрининга на анальный рак.

5.5. В качестве анального скрининга применяются следующие методы или их сочетание: цитологическое исследование соскобов с анального канала (традиционная или жидкостная цитология), метод визуальной оценки состояния эпителия анального канала (аноскопия), тестирование на НК ВПЧ ВКР (ВПЧ-тестирование).

5.6. Существует два подхода по организации скрининга анального рака:

– первый подход подразумевает ежегодное цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование соскобов, взятых с анального канала (рис. 5);

– второй подход рекомендует совмещать анальный скрининг на основе ВПЧ-теста с аноскопией, так как некоторые исследователи подчеркивают ограничения использования в анальном скрининге ПАП-теста (диагностическая чувствительность от 45 до 70 %) [5, 23]. При таком подходе все видимые поражения, выявленные при аноскопии, должны быть подвергнуты биопсии для определения уровня гистологических изменений и исключения инвазивного рака. Визуальная оценка может проводиться с использованием пробы с 3—5 % уксусной кислотой или пробы с раствором Люголя. Второй подход сокращает время проведения диагностического поиска, что важно при быстром прогрессировании неопластического процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов.



Рис. 5. Варианты проведения анального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин

5.7. Рак анального канала обычно развивается как инфильтрирующая язва со слегка приподнятыми краями. Изменить клиническую картину при аноскопии могут следующие сопутствующие заболевания:

– геморрой в фазе обострения;

– трещина заднего прохода;

– анальный свищ;

– абсцессы, в том числе развивающиеся в результате инфекций, вызванных *C. trachomatis, N. gonorrhoeae*;

– язвы, например, вызванные вирусом простого герпеса, и др.

При выявлении во время аноскопии у ВИЧ-инфицированной женщины одного из вышеперечисленных состояний следует рекомендовать проведение повторной аноскопии после проведения курса лечения.

5.8. Рекомендуется назначение антиретровирусной терапии (если она еще не осуществляется).

Выполнение рекомендаций по проведению анального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин позволяет уменьшить частоту возникновения облигатного предрака (АИН2 и АИН3) и рака ануса. Следование рекомендациям уменьшает финансовые затраты и трудозатраты при проведении скрининга онкологической патологии у ВИЧ-инфицированных женщин и существенно сокращает смертность от рака ануса.

Прогнозы развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин менее благоприятны, чем у женщин в общей популяции. Риски, которые создает вирус папилломы человека для женщин, усиливаются рисками, возникающими от ВИЧ-инфекции. Необходимо проводить профилактические мероприятия по выявлению предраковых заболеваний шейки матки и РШМ именно в группе ВИЧ-инфицированных женщин.

Эффективность профилактических мероприятий зависит от широты охвата населения (не менее 70 %), то есть от осведомленности и мотивированности женщин. Недостаточная информированность ВИЧ-инфицированных женщин о роли ВПЧ ВКР в развитии РШМ снижает количество обращений в женские консультации для прохождения цервикального скрининга.

Библиографические ссылки

1. План мероприятий по реализации в 2018 году I этапа Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017—2022 годы, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 14.03.2018 № 420-р.

2. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (зарегистрировано Минюстом России 24.04.2019, регистрационный № 54495).

3. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (зарегистрировано Минюстом России 02.04.2013, регистрационный № 27960).

4. Письмо Минздрава России от 02.11.2017 № 15-4/10/2-7676 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака».

5. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Под редакцией В.В. Покровского. В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, В.Н. Зимина, В.Г. Канестри, Н.В. Козырина, А.В. Кравченко, В.В. Покровский, А.А. Попова, В.И. Шахгильдян, О.Г. Юрин.

6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.

7. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 43. Москва. 2018. УДК [616.98:578.828.6]:311(082).

8. Попова А.А. Особенности проведения цервикального скрининга у ВИЧ-инфицированных женщин / А.А. Попова, Т.Н. Ермак, В.Г. Канестри, А.В. Покровская, Н.А. Климова, Э.А. Домонова, О.Ю. Шипулина, В.В. Покровский // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11. № 3. С. 78—81.

9. Попова А.А. Частота выявления вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у ВИЧ-инфицированных женщин в странах Восточной Европы и Центральной Азии / О.Ю. Шипулина, Э.А. Алмамедова, А.М. Рзаева, А.А. Кадырова, С.Р. Григорян, А.Э. Асмарян, А.А. Пепанян, А.С. Давидян, Л.А. Ермоленко, Т.Б. Невмержицкая, И.П. Тавтын, У.К. Кадырбеков, Н.Б. Абылгазиева, Ж.Б. Жаанбаева, А.В. Спирин, О.В. Агафонова, М.Б. Чесноков, Л.В. Каленик, С.С. Каримов, Р.А. Рахимова, С.Р. Мехринисо, Е.А. Стребкова, М.Ю. Дмитрюкова, М.О. Деулина, В.В. Покровский // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 3. С. 45—48.

10. Попова А.А. Онкогинекологическая патология папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин / А.А. Попова, А.Г. Степанова, А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 1. С. 53—55.

11. Шипулина О.Ю. Частота выявления вируса папилломы человека и инфекций, передаваемых половым путем, среди студенток медицинского вуза и факторы распространения инфекции / О.Ю. Шипулина, А.В. Шаргородская, Т.Н. Романюк, С.И. Роговская, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 3. С. 26—31.

12. Шипулина О.Ю. Оценка частоты выявления ИППП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди де-

вушек-подростков Московской области / О.Ю. Шипулина, И.В. Михеева, Т.Н.Романюк, Д.А. Куевда, В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, Т.Н. Мельник, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. № 6 (61). С. 35—41.

13. Шипулина О.Ю. Распространение высокоонкогенных генотипов вируса папилломы человека у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин // О.Ю. Шипулина, А.А. Попова, А.В. Кравченко, М.О. Деулина, М.Ю. Дмитрюкова, Т.Н. Романюк // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 4. С. 26—30.

14. Arbyn M., Smith S. B., Temin S., Sultana Fa., Castle Ph. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses // BMJ. 2018; 363:k4823.

15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN. 2018; 0:1–31.

16. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types // Virology. 2015 Feb; 476:341-344. doi: 10.1016/j.virol.2014.12.028

17. Dijkstra M.G., van Zummeren M., Rozendaal L., van Kemenade F.J., Helmerhorst T.J.M., Snijders P.J.F., et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands // BMJ. 2016; 355:i4924.

18. Dryden-Peterson S., Bvochora-Nsingo M., Suneja G., et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. J Clin Oncol. 2016 Nov 1; 34(31): 3749–3757. doi:10.1200/JCO.2016.67.9613

19. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old.

20. Geskus RB, González C, Torres M, Del Romero J, Viciana P, Masiá M, Blanco JR, Iribarren M, De Sanjosé S, Hernández-Novoa B, Ortiz M, Del Amo J; CoRIS-HPV Study Group. Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. AIDS. 2016 Jan 2; 30(1):37-44.

21. Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2013.

22. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Last Updated: November 29, 2018.

23. Hillman R.J., Berry-Lawhorn J.M., Ong J.J., Cuming T., Nathan M., Goldstone S., Richel O., F Barrosso L., M Darragh T., Law C., Bouchard C., Stier E.A., Palefsky J.M., Jay N. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. J Low Genit Tract Dis. 2019 Mar 19. doi: 10.1097/LGT.0000000000000458

24. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. Clin Infect Dis. 2015; 61(10):1573–1581. doi:10.1093/cid/civ569

25. Konopnicki, Deborah; Manigart, Yannick; Gilles, Christine; More. High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus. AIDS. 30(3):425-433, January 28, 2016.

26. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection // J Am Acad Dermatol. 2005; 52:603-608.

27. Peterson SD, Nsingo MB, Suneja G, et al. HIV infection and survival among women with cervical cancer. J Clin Oncol. 2016; doi: 10.1200/JCO.2016.67.9613

28. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. AnnInternMed. 2003 Mar 18; 138(6):453-9.

29. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papilloma virus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer. 2009 Jun1; 4:8. doi: 10.1186/1750-9378-4-8

30. Tjalma W.A., Fiander A., Reich O., Powell N., Nowakowski A.M., Kirschner B., et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe Int. J. Cancer. 2013; 132:854-867. doi: 10.1002/ijc.27713

31. Valvo F., Ciurlia E., Avuzzi B., Doci R., Ducreux M., Roelofsen F., Roth A., Trama A., Wittekind C., Bosset J.F. Cancer of the anal region. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar; 135:115-127. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.007

Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин

Методические рекомендации
МР 3.1.0155—19

Компьютерная верстка Е. В. Ломановой

Подписано в печать 13.04.2020

Формат 60x84/16 Печ. л. 1,5

Тираж 100 экз. Заказ 17

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19А

Реализация печатных изданий, тел./факс: 8 (495) 633-86-59

gost.e-ecolog.ru