



**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КОСТРОМСКОЙ ОБЛАСТИ**

ПРИКАЗ

от 20.11 2017г.

№ 629

О внедрении
клинических рекомендаций

С целью повышения качества медицинской помощи пациенткам акушерско-гинекологического профиля в медицинских организациях Костромской области

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Главным врачам медицинских учреждений Костромской области, имеющим в своем составе акушерско-гинекологические кабинеты, женские консультации, акушерские стационары и гинекологические отделения, внедрить в практику работы клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака».

2. Директору ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Королева Е.И.» Дуботолкину В.А. включить клинические рекомендации в организационную работу по повышению квалификации специалистов с высшим медицинским образованием по специальности «Акушерство и гинекология».

3. Директору ОГБПОУ «Костромской областной медицинский колледж имени Героя Советского Союза С.А. Богомолова» Куликовой Н.В. внедрить клинические рекомендации в учебный процесс повышения квалификации специалистов со средним медицинским образованием по специальности «Акушерство и гинекология».

4. Контроль за исполнением приказа возложить на заместителя директора департамента здравоохранения Костромской области Стрелец В.Г.

5. Приказ вступает в силу с момента его подписания.


Директор департамента

Е.В. Нечаев

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки


МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

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

02 НОЯ 2017 № 15-4/102-7676

На № _____ от _____

Т.В. Яковлева

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет
клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественные
и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»,
разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона
от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан
в Российской Федерации», для использования в работе руководителями
органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации
при подготовке нормативных правовых актов, руководителями медицинских
организаций, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь,
а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 54 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

Т.В. Яковлева

Департамент здравоохранения
Костромской области
Входящий № 8485
16 " 11 20 17

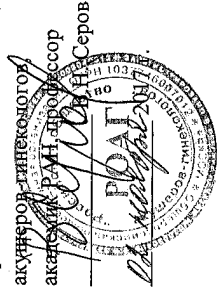
СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Российской
Федерации по акушерству, гинекологии,
академик РАН, профессор



УТВЕРЖДЕНО:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор



**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА**

Клинические рекомендации
(протоколы диагностики и ведения больных)

Москва 2017

Коллектив авторов

Адамян Лейла Владимировна – академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Артымук Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов», член правления Российского общества акушеров-гинекологов (г. Кемерово)

Ашрафян Левон Андреевич – академик РАН, профессор, руководитель отделения онкогинекологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, член Американской Ассоциации гинекологов-лапароскопистов (г. Москва)

Баранов Игорь Иванович – д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Байрамова Гюльдана Рауфовна – д.м.н., заведующий по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГК и ППС Читинской государственной медицинской академии, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов (г. Чита)

Башмакова Надежда Васильевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Уральского Федерального округа, член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Екатеринбург)

Зароченцева Нина Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Краснополеский Владислав Иванович – академик РАН, профессор, президент ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии» (г. Москва)

Коломиец Лариса Александровна – д.м.н., профессор, заведующий отделением гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии Наук», заслуженный деятель науки

Короленкова Любовь Ивановна – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» (г. Москва)

Минкина Галина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; член Российского общества по контрацепции; член «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Прилепская Вера Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, президент «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», член Совета директоров Европейского общества по контрацепции и «Европейского Совета по профилактике рака шейки матки», член «Европейской ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии» (г. Москва)

Полонская Наталья Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая Централлизованной межрайонной многопрофильной клинической диагностической лабораторией ГБУЗ «Городская поликлиника № 117 Департамента здравоохранения г. Москвы» (г. Москва)

Роговская Светлана Ивановна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (г. Москва)

Уварова Елена Витальевна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий 2 гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии института профессионального образования врачей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист по гинекологии детского и юношеского возраста Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», член Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва)

Шабалова Ирина Петровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, президент Ассоциации клинических цитологов (г. Москва)

Оглавление

Ключевые слова.....6
Список сокращений.....6
Классификация МКБ 10.....8
Клиническая классификация.....9
Клиническая картина.....16
Диагностика.....16
Лечение.....30
Профилактика рака шейки матки.....33
Критерии оценки качества медицинской помощи.....38
Приложение 1. Методология разработки клинических рекомендаций.....40
Приложение 2. Уровни достоверности доказательств.....40
Приложение 3. Уровни убедительности рекомендаций.....41
Приложение 4. Связанные документы.....42
Приложение 5. Алгоритм обследования и ведения пациенток с патологией шейки матки, выявленной при скрининговом исследовании.....43
Приложение 6. Тактика ведения женщин с CIN I в биоптате.....44
Приложение 7. Тактика ведения ВПЧ-положительных женщин с отрицательным PAP-тестом.....45
Список литературы.....46

Ключевые слова

Эктопия шейки матки
 Зона трансформации
 Эрозия шейки матки
 Эктропион шейки матки
 Лейкоплакия шейки матки
 Дисплазия шейки матки
 Цервикальная интраэпителиальная неоплазия
 Аногенитальные бородавки
 Кондиломы
 Карцинома *in situ*, *преинвазивный рак*
 Рак шейки матки
 Инфекции, передаваемые половым путем
 Цитологическое исследование
 Профилактика ВПЧ-инфекции
 Папилломавирусная инфекция
 Легкие эпителиальные повреждения
 Тяжелые эпителиальные повреждения
 Цервикальный скрининг
 Вакцинация против ВПЧ

Список сокращений

АБЭ – ацетобелый эпителий
 АЗТ – атипическая зона трансформации
 АКК – атипические кольпоскопические картины
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВПЧ – вирус папилломы человека
 ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
 ВПЧ НКР – вирус папилломы человека низкого канцерогенного риска
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем
 ЗТ – зона трансформации
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ЛШМ – лейкоплакия шейки матки
 МКБ 10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
 НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

Пап-тест – Папаниколау цитологический тест
 ПВИ – папилломавирусная инфекция
 ПИФ – прямая иммунофлюоресценция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция репликации (копирования) молекул ДНК
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 РТ ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени
 РШМ – рак шейки матки
 ЭХВЧ (аппараты, конизация) – электро-хирургические(ая) высококачественные(ая)
 ACOG – Американский колледж акушерства и гинекологии
 ASCCP - American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки)
 ASC-H atypical squamous cells – cannot exclude HSIL (Атипичные плоские клетки, нельзя исключить тяжелые повреждения)
 ASCUS - atypical squamous cells of undetermined significance (Атипичные плоские клетки неясного значения)
 CAP/ASCCP – Коллегия американских патологов и американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии
 CGIN - Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия)
 CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
 CIN2-3/ CIS – тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии, включающие преинвазивный рак
 CIS – carcinoma in situ (преинвазивный рак)
 Digene Hybrid Capture II – метод двойной гибридной ловушки
 FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологов и акушеров)
 HC2 (Hybrid Capture 2) DNA HPV HR – тест гибридного захвата 2 на ДНК ВПЧ ВКР
 HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени
 IARC – International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению злокачественных опухолей)
 LBC – liquid-based cytology (жидкостный цитологический анализ)
 LEEP – Loop Electrosurgical Excision Procedure (петлевая электрохирургическая эксцизия)

LLETZ – Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone (электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации) LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени

Qvinipr (self sampling Step-by-Step) – «Квинтип» (Швеция) – устройство для самостоятельного взятия материала из свода влагалища и с шейки матки, аналог устройства «Я сама» (Россия).

TBS (Terninological Bethesda system) – цитологическая классификация состояния эпителия шейки матки

VLP (Virus-like Particles) – вирусоподобные частицы

N72 Воспалительная болезнь шейки матки

Эндоцервицит

Эндоцервицит с наличием или без эрозии или эктропиона

Экзоцервицит

При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95 - B97)

Исключены: эрозия и эктропион без цервицита (N86)

(Этиология воспалительного процесса может быть уточнены вторым и третьим кодом: туберкулез A18.1, гонококковая инфекция A54.0, хламидийная A56.0, трихомонадный A59.0, герпетическая A60.0, кандидоз B37, папилломавирусы B97.7, B95-97 бактериальные, вирусные и другие инфекционные агенты, вызывающие воспаление).

Классификация МКБ 10

N72 Цервицит

N81.2 Выпадение шейки матки

N84.1 Полип шейки матки

N86 Эрозия и эктропион шейки матки, включены декубитальная (трофическая) язва, выворот шейки, исключена связь с воспалительной болезнью шейки матки, в том числе цервицитом, эндоцервицитом, экзоцервицитом (N72)

N88.0 Лейкоплакия шейки матки

N87 Дисплазия шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), исключена карцинома in situ шейки матки (D06)

N87.0 Слабая цервикальная дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени (CIN I).

Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL).

N87.1 Умеренная цервикальная дисплазия, включена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени (CIN II)

N87.2 Выраженная цервикальная дисплазия, не включенная в другие уточненные группы болезней, исключена цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (CIN III) с и без указания на выраженную дисплазию и карциному in situ шейки матки (D06)

D06 Карцинома in situ шейки матки

Включена: цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III) с упоминанием или без упоминания о выраженной дисплазии/ Исключены: меланомы in situ шейки матки (D03.5) тяжелая дисплазия шейки матки БДУ (N87.2)

N87.9 Цервикальная дисплазия неуточненная

N88 Другие невоспалительные болезни шейки матки

Исключены: Воспалительные болезни шейки матки (N72), полип шейки матки (N84.1)

N88.0 Лейкоплакия шейки матки

N88.1 Старый разрыв шейки матки

Исключена: текущая акушерская травма шейки матки (O71.3)

N88.2 Стриктурa и стеноз шейки матки

Исключены: как осложнения родов (O65.5)

N88.3 Недостаточность шейки матки

Обследование и помощь при (предполагаемой) истмико-цервикальной недостаточности вне беременности

N88.4 Гипертрофическое удлинение шейки матки

N88.8 Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки

Исключена: текущая травма (O71.3)

N88.9 Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная

A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки

N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Эрозия шейки матки и эктропион шейки матки классифицируются Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии (Рио-Де-Жанейро, 2011) неспецифическими изменениями шейки матки. Эктропион подразделяется на врожденный и посттравматический [1,2,3].

Лейкоплакия шейки матки без клеточной атипии классифицируется как кератоз или гиперкератоз, с признаками атипии – дисплазией шейки матки. Международной федерацией патологий шейки матки и кольпоскопии (Рио-Де-Жанейро, 2011) ЛШМ отнесена к неспецифическим изменениям при аномальной кольпоскопической картине [4]. Лейкоплакия без атипии клеток является доброкачественным поражением шейки матки и при отсутствии ВПЧ не озлокачивается [1, 3].

Общепринятой классификации **кондилом шейки матки** не существует. Традиционно выделяют экзофитные (остроконечные гиперкератотические, папиллярные, папуловидные) и эндофитные (плоские, инвертирующие с локализацией в крипах эндоцервикса) кондиломы [3].

Международной федерацией патологий шейки матки и кольпоскопии (Рио-Де-Жанейро, 2011) они отнесены к прочим изменениям шейки матки [4].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии – CIN – предраковые заболевания шейки матки

Основной патологией шейки матки, опасной для жизни женщины, является рак шейки матки (РШМ). Все диагностические методы и методики обследования шейки матки разрабатывались для ранней и дифференциальной диагностики именно этого заболевания и его облигатного предрака.

РШМ – частое злокачественное новообразование, идеально соответствующее требованиям к заболеваниям, подлежащим высокоэффективному и экономически целесообразному скринингу: большая распространенность и социальная значимость, визуальность формы, длительный период предрака с возможностью ранней диагностики и высокоэффективного лечения с сохранением фертильности, достаточно чувствительные и специфичные тесты.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) трех степеней инициируются персистирующей инфекцией, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), которая поддерживает прогрессию повреждений до инвазии. CIN I с высокой вероятностью регрессирует в CIN II-III – истинные предраковые поражения. Они предшествуют РШМ на протяжении нескольких лет и даже десятилетий. За столь длительный период CIN могут быть выявлены и излечены до развития инвазивного рака несложными органосохраняющими эксцизиями.

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

Исторически основным методом диагностики РШМ являлось цитологическое исследование эксфолиативного материала с шейки матки, предложенное Папаниколу в сороковых годах прошлого века.

Понимание роли ВПЧ в канцерогенезе РШМ привело к разработке двух важных подходов к профилактике: вакцинации против ВПЧ и ВПЧ-тестирования для скрининга и ранней диагностики предрака и РШМ.

В естественной истории ВПЧ ВКР 80-90% инфицированных спонтанно элиминируют вирус в среднем в течение 18-36 месяцев без развития CIN [47]. Риск развития предрака и РШМ имеют только женщины с длительной персистенцией ВПЧ ВКР. Современный цервикальный скрининг включает ВПЧ-тестирование на разных этапах. Использование ВПЧ-тестирования позволяет выявлять значительно больше предраковых поражений по сравнению только с цитологическим скринингом и увеличить межскрининговый интервал до 5 лет [61]. В связи с этим, несмотря на удорожание первого этапа, скрининг с использованием двух инструментов не оказывается более затратным. В условиях предполагаемой повсеместной вакцинации от инфицирования ВПЧ ВКР первичным звеном скрининга станет ВПЧ-тестирование как наиболее эффективный и экономически целесообразный вариант [67].

Часто используемый в скрининге и диагностике полуколичественный ВПЧ-тест HC2 при сравнении с цитологическим методом имеет большую чувствительность (94,6–97,3% против 55–74%) и очень высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для выявления CIN тяжелой степени [3, 41, 63, 75]. В связи с этим для сортировки женщин с сомнительными результатами цитологических мазков ВПЧ-тестирование HC2 предпочтительнее повторного цитологического исследования [41, 66].

В 2012 г. консенсусом Коллегии американских патологов и американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии рекомендована унифицированная гистопатологическая номенклатура с единым набором диагностических терминов для всех ВПЧ-ассоциированных преинвазивных поражений нижнего отдела генитального тракта [5, 67]. Эта номенклатура отражает современные знания о роли ВПЧ в этиопатогенезе предрака и РШМ, влагалища и вульвы, базируется на различиях в тактике ведения больных и содействует взаимопониманию различных медицинских специалистов – цитологов, гистологов, акушеров-гинекологов, онкологов [5, 6, 7, 67].

В настоящее время для постановки цитологического диагноза чаще всего используют классификацию Bethesda с дополнением 2015 г. (табл. 1) [69, 48].

В современных рекомендациях по скринингу CIN и PИММ дальнейшему обследованию подлежат женщины с ASCUS и более выраженными изменениями в мазках [48].

Важно, что ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL и AGC лишь в определенном проценте случаев соответствуют гистологическим результатам CIN I, II, III, плоскоклеточному и, редко, железистому раку [48].

В классификации Bethesda вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкие и тяжелые цервикальные интраэпителиальные повреждения.

Таблица 1. Критерии цитологической оценки образца в соответствии терминологической системой Bethesda (TBS)

<p>Адекватность образца</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗГ) ● Неудовлетворительный (причина)
<p>Интерпретация/результат исследования</p>	
<p>● <i>Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности</i></p>	
<p>● <i>Цитограмма в пределах нормы</i></p>	<p>– Микроорганизмы: <i>Trichomonas vaginalis</i>; <i>Candida</i> spp.; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие <i>Actinomyces</i> sp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции</p> <p>– Другие доброкачественные изменения: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочным средством; железистые клетки при постгистерэктомическом статусе; атрофия, гиперкератоз, парацератоз и</p>

<p>● <i>Атипичия клеток многослойного плоского эпителия</i></p>	<p>др.</p> <p>– Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H)</p> <p>– Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I</p> <p>– Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III</p> <p>– Плоскоклеточный рак</p>
<p>● <i>Атипичия эндоцервикального (высокого цилиндрического) эпителия</i></p>	<p>– Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндоэпителиальные или неопределенные (NOS)</p> <p>– Атипичные железистые клетки, похожие на неопластические: эндоцервикальные, эндоэпителиальные или неопределенные (NOS)</p> <p>– Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS)</p> <p>– Аденокарцинома</p>
<p>● <i>Другое</i></p>	<p>– Эндоэпителиальные клетки у женщины старше 40 лет</p>

Эти определения используются в качестве цитологических заключений Терминологической системы Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) [5, 6] предполагающих наиболее вероятные гистологические соответствия. Гистологически к легким интраэпителиальным повреждениям – LSIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) – отнесены дисплазия лёгкой степени, соответствующая CIN1, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки [48]. При LSIL, имеющих высокую (до 90%) вероятность спонтанной регрессии, тактика более щадящая, чаще консервативная, так как CIN I чаще всего не является предраком [47].

Гистологически к тяжелым повреждениям — HSIL (Highgrade Squamous Intraepithelial Lesions) — отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, и CIN III, включающая тяжелую дисплазию и преинвазивный рак CIS (Carcinoma in situ). Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки представлено в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки [3,8].

Система Панаиколоду	Описательная система ВОЗ	CIN	ТБС (Терминологическая система Бетсела)
Класс 1 (норма)	Отсутствие эпителиальных клеток	Отсутствие неопластических изменений	Норма
Класс 2 (метастазия эпителия, воспалительный тип)	Атипичия, связанная с воспалением	CIN I	Реактивные измененные клетки ASC: ASC — US; ASC — H
Класс 3 («дискарноз»)	Слабая дисплазия	CIN I Койлонитоз	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	
	Тяжелая дисплазия	CIN III	HSIL
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карцинома in situ)	Карцинома in situ		
Класс 5 (рак)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

Для улучшения диагностики и адекватного лечения важно знание основ клинико-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий [41].

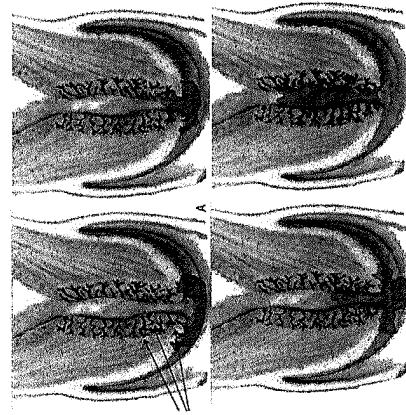
Согласно данной концепции, ВПЧ поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей — переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных крипах. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии носит аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических

повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межклеточных пространствах, окруженных сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть «точечно» определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток является морфологическим субстратом аномальных кольцоскопических картин, таких как АБЭ различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктуация, сосочки, гребни, пласты [41,42].

Существуют три объективные причины гиподиагностики CIN:

1. Смещение с возрастом стыков эпителия вследствие естественного метапластического процесса переходной зоны (ЗТ), центрального, а затем и внутрь цервикального канала с формированием частично видимых II или III типов ЗТ со скрытыми очагами неоплазии (рис. 1) [41,42].

2. Вовлечение в неопластический процесс эндоцервикальных крипт, что может быть источником микроинвазии. Вовлеченность крипт может усложнять диагностику эпителиальных повреждений и быть причиной неудач в их лечении [41]. Глубина поражения крипт CIN у 94 % больных не превышает 5 мм латерально от стенки канала, но расположение их на глубине до 4 мм от эктоцервикса служит причиной неполноценности эксцизии в области эндоцервикса и неизлеченности [41,42].



ЗТ и наличии или отсутствии эктопии. А. Расположение неоплазированного эпителия при I типе ЗТ с эктопией и вовлечение в процесс эндоцервикальных крипт у больной молодого возраста. Стрелками обозначены экто- и эндоцервикальные крипты. Б. Постепенное смещение повреждений в эндоцервикс при I типе ЗТ у больной более старшего возраста (старше 32 лет). В. Одновременное поражение экто- и эндоцервикса и эндоцервикальных крипт при III типе ЗТ и эпидермизированной эктопии. Г. Преимущественное поражение эндоцервикса и эндоцервикальных крипт при отсутствии эктопии ранее и скрытой переходной зоне у женщины в менопаузе.

Рис. 1. Схема изменения локализации очагов CIN с возрастом при разных типах

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга поражений шейки матки.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточную высокую чувствительность данного метода 55-74% при специфичности 63,2-99,4%. Подготовка мазков для цитологического исследования с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) и жидкостная цитология с использованием системы Cytoscreen (автоматическое приготовление, окрашивание, оценка препарата) относятся к традиционным методам диагностики состояния шейки матки. Около 10 % традиционных цитологических мазков являются неадекватными, что связано с неправильной техникой забора материала и приготовления препарата [3, 8, 11, 12, 13].

Снижение смертности от РШМ на 20-60% достигнуто в Европе и Северной Америке за счет внедрения скрининговых программ, базирующихся на ПАП-тесте, в том числе в сочетании с ВПЧ-тестом [14, 15, 16].

Жидкостная цитология – альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала [3, 11].

Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частично или полностью автоматизирована. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества, избежать «загрязнения» препарата эритроцитами и воспалительными элементами, и распределить клетки без нагревания на небольшом участке диаметром 1,2 см в виде равномерного монослоя. Преимуществом метода является уменьшение числа неадекватных мазков примерно в 10 раз, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка, возможность использовать оставшуюся клеточную суспензию для ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов из того же образца в случае сомнительных результатов мазков [3, 12, 13, 17].

NB! Диагностика неоплазий и цервикальный скрининг эффективны только при получении адекватного материала.

Для получения адекватного материала необходимо:

1. Использовать современные инструменты – комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или 2-мя отдельными щетками (рис.2). Следует исключить из употребления все шпатели (Эйра, деревянные и металлические), кюретажные ложечки, часто входящие в одноразовый гинекологический набор, как не позволяющие получить достойный скрапикаг из зоны трансформации и переходной зоны и разрушающие клеточные элементы при распределении материала на стекло.
2. Получать материал в виде скрапикага до «красавой росы», чтобы был получен образец максимально богатый клетками.
3. Ввиду того, что часть повреждений может находиться за пределами эктоцервикса, полноценный цервикальный образец должен быть получен из цервикального канала и крипт эндоцервикса.

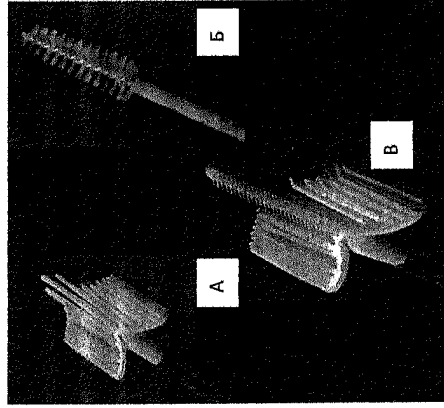


Рис. 2. Вид рабочей части щеток для получения адекватного материала как с экто-, так и из эндоцервикса. Материал должен быть получен либо двумя щетками (А, Б), либо комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом (В).

Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию

- Шейку матки обнажают в зеркалах.
- Материал берется с зоны трансформации с ее поверхности – переходной зоны стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и из эндоцервикса.
- **Внимание! В связи с тем, что неопластический процесс изначально и наиболее активно развивается в месте стыка эпителиев (переходной зоне) и зоне трансформации, соскоб (мазок) обязательно должен включать эпителий этих зон. Из-за поражения эндоцервикальных крипт важно присутствие в материале эндоцервикального компонента.**

1. Использовать современные инструменты — комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или 2-мя отдельными щетками (рис.2). Следует исключить из употребления все шпатели (Эйра, деревянные и металлические), коретажные ложечки, часто входящие в одноразовый гинекологический набор, как не позволяющие получить достойный скарификат из зоны трансформации и переходной зоны и разрушающие клеточные элементы при распределении материала на стекло.

2. Получать материал в виде скарификата до «кровой росы», чтобы был получен образец максимально богатый клетками.

3. Ввиду того, что часть поврежденный образец находится за пределами экзоцервикса, полноценный цервикальный образец должен быть получен из цервикального канала и крипт эндоцервикса.

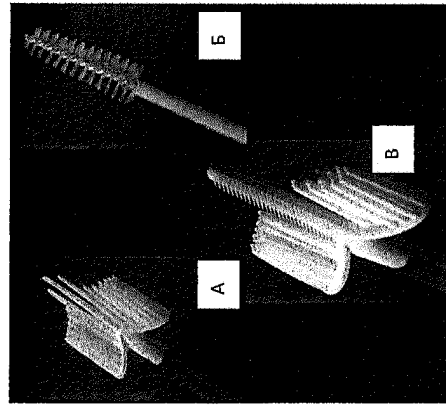


Рис. 2. Вид рабочей части щеток для получения адекватного материала как с экто-, так и из эндоцервикса. Материал должен быть получен либо двумя щетками (А, Б), либо комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом (В).

Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию

- Шейку матки обнажают в зеркалах.
- Материал берется с зоны трансформации с ее поверхности — переходной зоны стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и из эндоцервикса.
- **Внимание!** В связи с тем, что неопластический процесс изначально и наиболее активно развивается в месте стыка эпителиев (переходной зоне) и зоне трансформации, соскоб (мазок) обязательно должен включать эпителий этих зон. Из-за поражения эндоцервикальных крипт важно присутствие в материале эндоцервикального компонента.

• Необходимо использование специального одноразового инструмента, гарантирующего взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающего информативность препарата.

NB! Использование нестандартизованных инструментов недопустимо: это приводит к снижению эффективности цитологического исследования

• Мазок необходимо брать до проведения кольпоскопии и различных проб, бимануального исследования во избежание лизирования и деформации клеточных элементов.

• Забор материала проводят после удаления слизи стерильным сухим мягким ватным тампоном, без грубого давления на шейку во избежание утраты эпителия.

• Взятие материала для цитологического исследования проводится при помощи цитощетки (экзоцервикс) и эндоцервикальной щетки и представляет собой получение соскоба-скарификата.

• Рекомендуемая методика забора материала: цитощетку, расположенную преимущественно на экзоцервиксе, поверните 5 раз по часовой стрелке на 360° (рис. 3). Если забор материала осуществляется цитощеткой с эндоцервикальным штифтом, её рекомендуется повернуть не менее 3-х раз на 360° .

Для взятия материала с эндоцервикса эндоцервикальной щеткой после введения её следует повернуть не менее трех раз против часовой стрелки (рис. 4 б). Закономерно появление «кровой росы», что свидетельствует о получении информативного цервикального образца, где, кроме слизи, присутствуют клетки практически всех слоев эпителиального пласта.

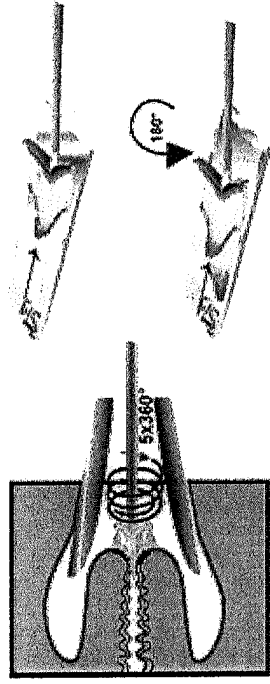


Рис. 3. Правила забора материала для цитологического исследования цитощеткой и техника приготовления мазка.

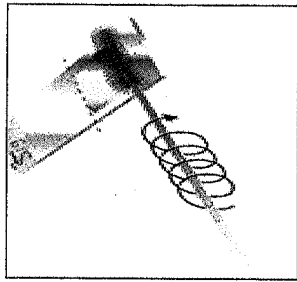
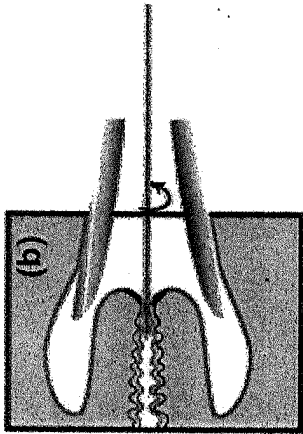


Рис. 4. Правила забора материала для цитологического исследования эндоцервикальной щеткой и техника приготовления мазка (обязательно: щетка совершает вращательные движения).

- Адекватный мазок должен быть максимально тонким и не должен содержать «толстые участки», включающие «непросматриваемые» скопления или комплексы клеток. Правила и варианты приготовления мазка представлены на рисунках 3 и 4.
- Материал должен распределяться равномерно вдоль обезжиренного, сухого стекла (а не поперек или кругами) по всей поверхности стекла с равномерным распределением наибольшего количества полученного скарфиката (рис. 3).
- Сразу после приготовления мазка его фиксируют. При окраске по Папаниколу, используют аэрозольный фиксатор (его наносят на стекло под прямым углом с расстояния 20 см) или помещают стекло в 95% этиловый спирт, по крайней мере, на 5 минут. Если используется окраска по Романовскому-Гимзе, то специальные фиксаторы не применяются, препарат высушивается на воздухе.
- Мазки должны быть маркированы: на обороте стекла препарата сбоку по короткому краю указывают фамилию пациентки, локализацию забора (экто-, эндоцервикс) и регистрационный номер исследования (рис. 3, 4).
- В Российской Федерации направление, прилагаемое к препарату, является стандартной формой №44 б/у, утверждённой приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2003 № 174 «Об утверждении учетных форм для цитологических исследований». Необходимо заполнить все пункты лицевой стороны бланка (в графе «Проведенное лечение» обязательно указать, какое, например, ДЭК 2002 год).

Мазок не следует брать

- ранее 48 часов после полового контакта;
- во время менструации;
- в период лечения генитальных инфекций;
- ранее 48 часов после расширенной кольпоскопии с обработкой 3-5% растворами уксусной кислоты или Люголя, после использования лобрикантов, тампонов или спермицидов;
- после вагинального исследования или спринцевания.

Если более 75% клеток многослойного плоского эпителия покрыты эритроцитами или лейкоцитами, при количестве клеток менее 500 и при отсутствии клеток зоны трансформации, мазок считается неудовлетворительным. В этих ситуациях жидкостная цитология имеет несомненные преимущества [3, 12, 13].

Для многослойного мазка (метод жидкостной цитологии) материал получают с помощью специальной цервикальной щетки с экто- и эндоцервикальным компонентом. Центральную часть щетки в виде штифта с горизонтальными короткими щетинками вводят в цервикальный канал, а длинные боковые щетинки, имеющие граненую форму, при этом распределяются на влажной части шейки матки. Слегка надавливая, поворачивают щетку по часовой стрелке 3-5 раз, что обеспечивает гарантированное получение достаточного количества клеточного материала. Съёмную головку щетки вместе с собранным материалом помещают в вилу со стабилизирующим раствором [3, 12, 13, 18].

При использовании жидкостной цитологии гарантирована стандартизация мазков с получением монослойа отделенных от других клеточных элементов эпителиальных клеток. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов. Оборудование для компьютеризованного анализа цитологических мазков позволяет автоматизировано приготовить и исследовать стандартизованные мазки, уменьшить нагрузку на цитологов и цитотехников при большом потоке цервикальных образцов организованного скрининга, так как первичный отбор аномальных картин от не содержащих неопластических изменений будет выполнен системой. В том же образце возможно исследование дополнительных иммуноцитохимических тестов на тяжелые повреждения (p16/Ki67, CINtec; ProEX C (топизомераза α -2, BD), которые необходимы в случаях с трудной дифференцировкой и сомнительных (ASCUS, ASC-H), легких (LSIL)