

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**АСРАНКУЛОВА ДИЛГОРАМ БАХТИЯРОВНА
МАМАДЖАНОВА ШАХНОЗ КАХРАМАНОВНА**

**По предмету
Акушерства и гинекологии**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**Для магистров по направлению
Акушерства - гинекологии –70910201**

Андижан 2022 г.

Составители:

- Д.Б. Асранкулова – Зав.кафедрой акушерства и гинекологии
Ш.К. Мамаджанова – ассистент кафедры акушерства и гинекологии

Рецензенты:

- О.А. Якубова – Зав.кафедрой ФУ и ППВ Акушерства и гинекологии, онкологии, пластической хирургии и медицинской косметологии д.м.н., доцент
- Б.Б. Курбанов - ТашПМИ кафедра Акушерства и гинекологии, детской гинекологии д.м.н., доцент

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ.....	6
ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ЦЕРВИКАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ.....	18
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ И ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ	22
НЕОПЛАЗИИ	22
СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	32
КОЛЬПОСКОПИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ	39
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА	ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ	58
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	64
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ	69
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	70
ПРИЛОЖЕНИЕ. ПОЛЕЗНЫЕ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ	73

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ — вирус папилломы человека

CIS — карцинома *in situ*

HSIL — high grade squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести

IFCPC — International Federation for Colposcopy and cervical pathology, Международная федерация по кольпоскопии и цервикальной патологии

ISSVD — International society for Study Vulvar Disease, Международное общество по исследованиям заболеваний вульвы

LSIL — low grade squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести

VIN — vulvar intraepithelial neoplasia, интраэпителиальная неоплазия вульвы

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания шейки матки представляют собой значительную проблему для диагностики и лечения. Для многих клиницистов трактовка болезней этой области затруднительна. Они часто не диагностируются, поскольку возникающие при них изменения кожи и слизистых оболочек длительно трактуются как варианты нормы или физиологические особенности, обусловленные возрастными изменениями или последствиями перенесенных родов. Существуют и обратные ситуации, когда нормальные анатомические структуры нижних отделов гениталий принимаются за патологические изменения и подвергаются лечению, в ряде случаев инвазивному, без должной клинической и морфологической верификации.

Для того чтобы минимизировать риск врачебных ошибок, акушеру-гинекологу необходимо хорошо знать нормальную и патологическую анатомию вульвы, влагалища и шейки матки, принятые в настоящее время номенклатуру и классификации, клинические признаки, современные представления об этиологии и патогенезе, актуальные на сегодняшний день методы диагностики, алгоритмы лечения и профилактики заболеваний этой области.

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Эмбриология. Развитие женского полового тракта начинается через четыре недели после зачатия. В этот момент отсутствие развития тест-кул приводит к отсутствию выработки мюллер-ингибирующего фактора. Мюллеровы протоки формируются как инвагинация урогенитальных складок. Эти протоки продолжают каудально через мезенхиму латеральнее мезонефроса. К седьмой неделе гестации они разворачиваются медиально и кпереди от мезонефроса, сливаясь по средней линии. Продолжающийся в каудальном направлении рост приводит к тому, что слившиеся протоки достигают урогенитального синуса и образуют мюллеров буторок. Срединная перегородка между протоками исчезает, и формируется единый утеровагинальный канал, выстланный цилиндрическим эпителием. К 11-й неделе гестации клетки многослойного плоского эпителия частично замещают цилиндрические клетки. К 16-й неделе гестации уже формируется рудиментарная шейка. Точка, в которой встречаются многослойный плоский и цилиндрический эпителий называется оригинальным или врожденным плоскоклеточно-цилиндрическим стыком (originlsquamo-columnarjunction или SCJ). Местоположение оригинального плоскоклеточно-цилиндрического стыка меняется в течение плодового периода в зависимости от гормональных влияний и объема шейки. Во II — начале III триместра стык локализуется внутри цервикального канала. После 32-й недели гестации он перемещается на влагалищную часть, а к моменту родов вновь оказывается внутри цервикального канала. В некоторых случаях, однако, стык эпителиев остается на влагалищной части шейки матки или на стенке влагалища и в момент рождения.

Остается неясным, почему плоский эпителий частично замещает мюллеров цилиндрический. Предполагается, что клетки плоского эпителия происходят либо из краниальных участков урогенитального синуса, либо из мезонефроса. Степень замещения плоским эпителием зависит от влияния прилежащей стромы влагалища, и в дальнейшем, изменяется в зависимости от уровня половых стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов.

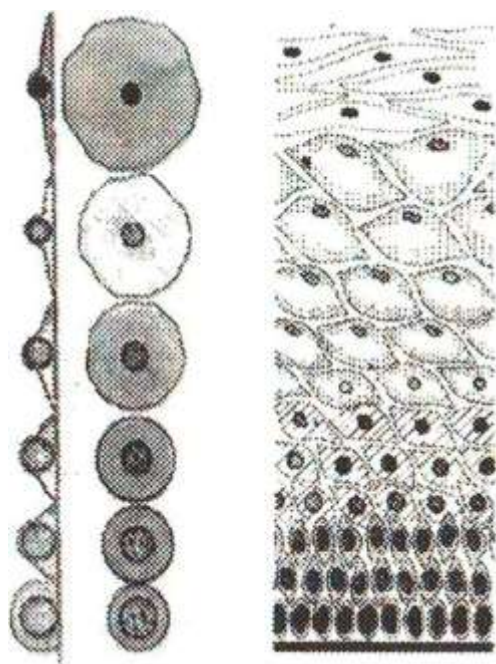
Анатомия. Шейка матки — каудальная часть матки, соединяющая полость матки и влагалище. Имеет длину около 4 см и диаметр около 3 см.

Строма шейки матки состоит из плотной фибромускулярной , ткани (мышечные волокна составляют всего около 15% объема шейки). В толще стромы располагаются сосудистые, лимфатические, нервные структуры, образующие сложные сплетения.

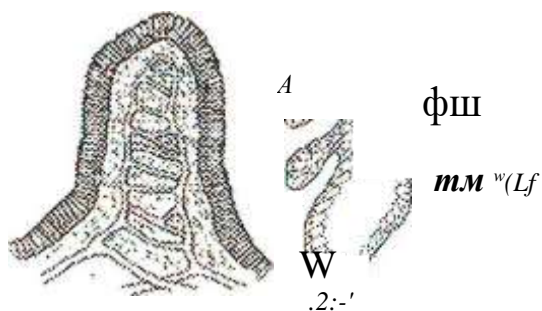
Анатомия шейки матки

Артериальное кровоснабжение	Осуществляется из бассейна внутренней подвздошной артерии и обеспечивается нисходящими цервико-вагинальными ветвями маточной артерии, проходящими в латеральных частях шейки
Венозный отток	Венозные сосуды идут параллельно артериям, отток крови осуществляется в маточные и гипогастральные вены
Лимфоотток	От поверхностных стромальных лимфатических пространств эфферентные сосуды продолжаются в парацервикальные, обтураторные, гипогастральные, подвздошные и, в итоге, в парааортальные лимфатические узлы
Иннервация	Чувствительные нервы берут начало в строме шейки и цервикальном канале. Затем они проходят через парацервикальное и маточно-крестцовое сплетение (ганглий Фрайкенхаузера) и тазовые нервы ко второму, третьему и четвертому корешкам крестцовых нервов. Иннервация поверхности эктоцервикса выражена слабо. Симпатические и парасимпатические нервные волокна так же в большом количестве имеются в цервикальном канале, что может явиться причиной вазо-вагальных реакций при эктоцервикальных манипуляциях
Поддерживающий аппарат	Шейка матки поддерживается мягкими тканями параметриев, крестцово-маточными связками и кардинальными связками Макенродта (проходят в основании широких связок от латеральных отделов шейки до боковых стенок таза)

Гистологические особенности шейки матки



•■ "Чй



Поверхностный слой. Состоит из 12—18 рядов крупных клеток, располагающихся отдельно или небольшими группами. Ядра — маленькие, пикнотичные, не содержат хроматина (митотическая инертность). Цитоплазма богата гликогеном и кератином

Промежуточный слой (шиновидный). Состоит из 6—12 рядов крупных полигональных клеток с небольшим, содержащим мелкозернистые структуры хроматина ядром. Цитоплазма содержит гликоген и кератин

Парабазальный слой. Представлен 2—3 рядами крупных клеток с крупными ядрами, базофильной цитоплазмой, без гликогена. Парабазальные клетки обладают достаточно высокой митотической активностью

Базальный слой. Лежит на базальной мембране, отделяющей его от стромы, и представлен одним рядом мелких клеток с крупным базофильными ядрами, богатыми хроматином (ДНК, РНК). Цитоплазма лишена гликогена

Цилиндрический эпителий состоит из одного слоя вытянутых цилиндрических клеток, секретирующих слизь. Ядра расположены в базальной части клеток. При электронной микроскопии на поверхности клеток, обращенной в просвет цервикального канала, обнаруживаются реснички. Поверхность цервикального канала имеет сложную архитектуру, представленную многочисленными складками, покрытыми железистым эпителием. Эндоцервикальные клетки инвагинируют в строму шейки матки, на глубину примерно 5—8 мм, образуя крипты

Понятие о метаплазии и зоне трансформации. Ключевым понятием для понимания физиологии и патологии шейки матки является метаплазия. Метаплазия — это процесс трансформации одного нормального зрелого типа ткани в другой нормальный зрелый тип ткани. Этот процесс характерен не только для шейки матки, он происходит и в других органах — в бронхах,

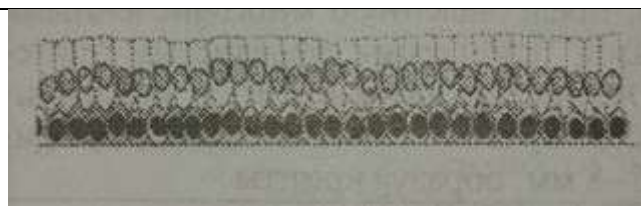
желудке, мочевом пузыре, слюнных железах. Обычно цилиндрический, секреторный тип эпителия трансформируется в многослойный плоский. Факторы, индуцирующие процесс метаплазии на шейке матки не до конца понятны. Однако в общих чертах описываются следующим образом.

Объем шейки матки в течение жизни изменяется в ответ на гормональную стимуляцию. Повышение уровня секреции эстрогенов, в частности в пубертатный период и во время первой беременности, приводит к увеличению шейки в объеме и «вывороту» цилиндрического эпителия на поверхность эктоцервикса. Такой «выворот» цилиндрического эпителия на эктоцервиксе носит название эктопии • или эктропиона (термины являются синонимами) и является нормальным физиологическим состоянием.

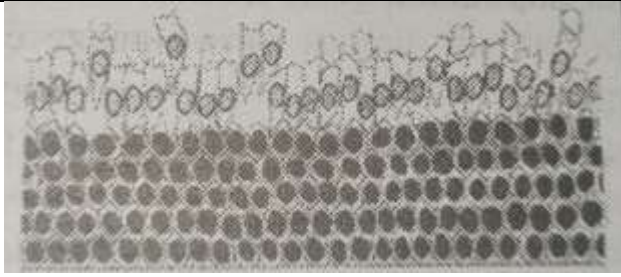
Повышение уровня эстрогенов в пубертатном периоде приводит к появлению во влагалище лактобактерий в качестве компонента нормального влагалищного биоценоза. Как следствие, рН влагалищной среды снижается до 4 и менее за счет молочной кислоты, продуцируемой лактофлорой.

Для цилиндрического эпителия воздействие кислой среды влагалища является повреждающим фактором и приводит к запуску процесса пролиферации, так называемых резервных клеток, находящихся под слоем железистых клеток. В результате цилиндрический эпителий замещается сперва незрелым недифференцированным многослойным плоским эпителием, который постепенно созревает и становится неотличим от оригинального многослойного плоского эпителия.

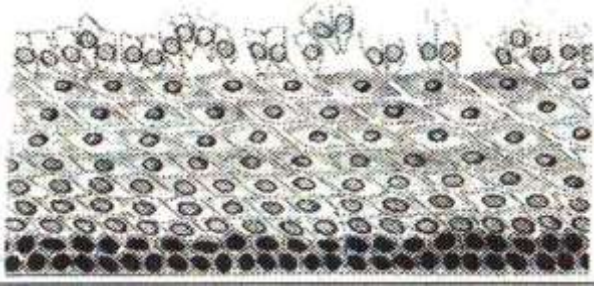
Этапы плоскоклеточной метаплазии (по Fluhmann С.)



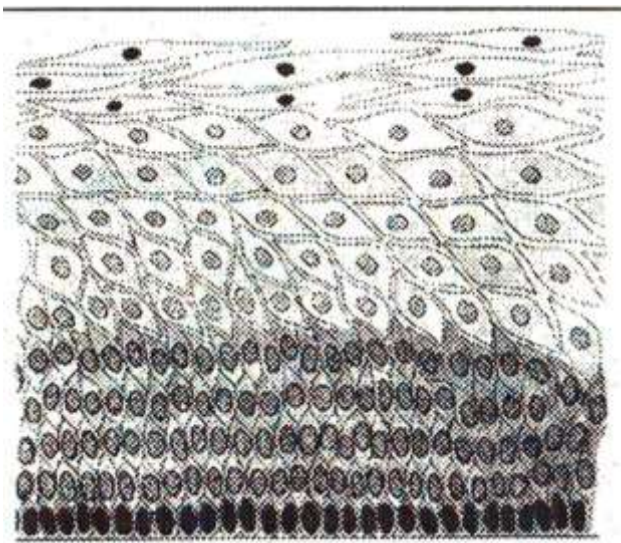
Первая стадия — дифференцировка расположенных под эпителием стволовых(резервных) клеток многослойного плоского эпителия. В результате под цилиндрическими клетками появляется один слой кубических клеток



Вторая стадия — деление незрелых кубических клеток и появление 5—6 рядов полигональных клеток, которые отделяют цилиндрические клетки от базальной мембраны



Третья стадия — образование 8—12 рядов незрелых клеток плоского эпителия и начало их дифференцировки. Цилиндрический эпителий смещается в цервикальный канал



Четвертая и пятая стадии — дальнейшая дифференцировка клеток и образование 20—30 рядов клеток зрелого многослойного плоского эпителия, стратифицированных по рядам

Процесс метаплазии может приостанавливаться на любом из этапов, таким образом, внутри зоны трансформации можно кольпоскопически визуализировать эпителий, находящийся на любой из пяти описанных стадий.

В течение более 60 лет существовали противоречия относительно происхождения метапластических эпителиальных клеток. В настоящее время существует три основных взгляда на их происхождение:

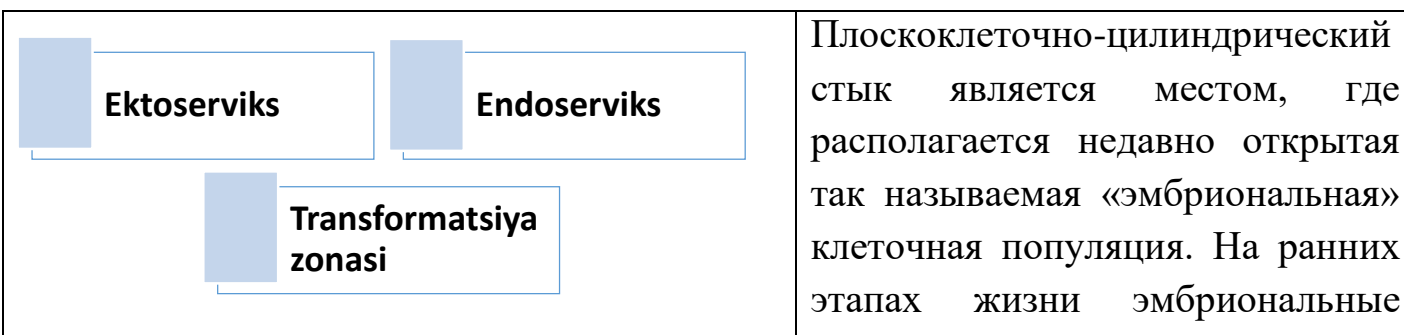
1. Мауег (1910) и другие патологи вслед за ним полагали, что существуют некие примитивные клетки, принадлежащие цилиндрическому эпителию, но обладающие потенцией развиваться в плоскоклеточные элементы. Эти клетки, так называемые резервные клетки, лежат между слоем цилиндрических клеток и базальной мембраной и имеют место у большинства женщин.

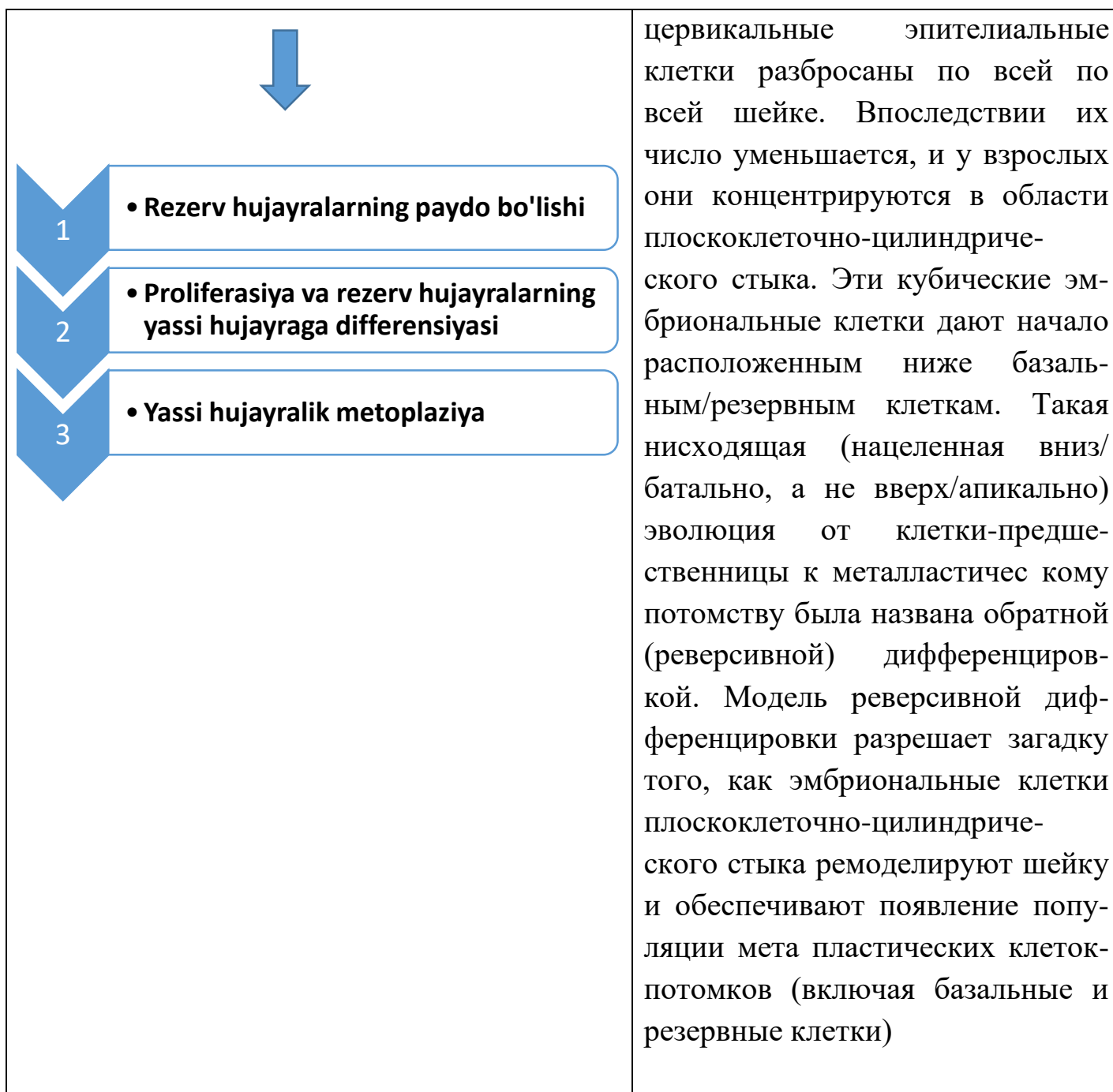
2. Вторая теория, высказанная Fluhmann (1961), состоит в том, что находящиеся под цилиндрическим эпителием базальные клетки происходят прямо из цилиндрического эпителия, но имеют потенциал развиваться, как в сторону цилиндрического, так и плоского эпителия.

3. Третья группа гипотез состоит в том, что клетки предшественницы для нового эпителия происходят из подлежащей стромы. Reid(1967) на основании изучения процесса регенерации после деструкций, предположил в качестве резервных мигрирующие из стромы мононуклеарные клетки. Peters (1986) пытался доказать, что резервные клетки происходят из Т-лимфоцитов, преимущественно киллеров и супрессоров. Со стромальным происхождением резервных клеток соглашались Song (1964), Lawrence и Singlton (1993).

В настоящее время наиболее убедительной выглядит гипотеза появления резервных клеток из эмбриональных клеток-предшественниц.

Теория происхождения резервных клеток за счет реверсивной дифференцировки (Perfs M. 2013)





Концепция трансформации цилиндрического эпителия в многослойный плоский эпителий является центральной для понимания патогенеза цервикальных плоскоклеточных карцином. Локализация цервикальных интраэпителиальных неоплазий (предраков) коррелирует с местоположением метапластического плоского эпителия.

Зона, где происходит процесс метаплазии, называется зоной трансформации.

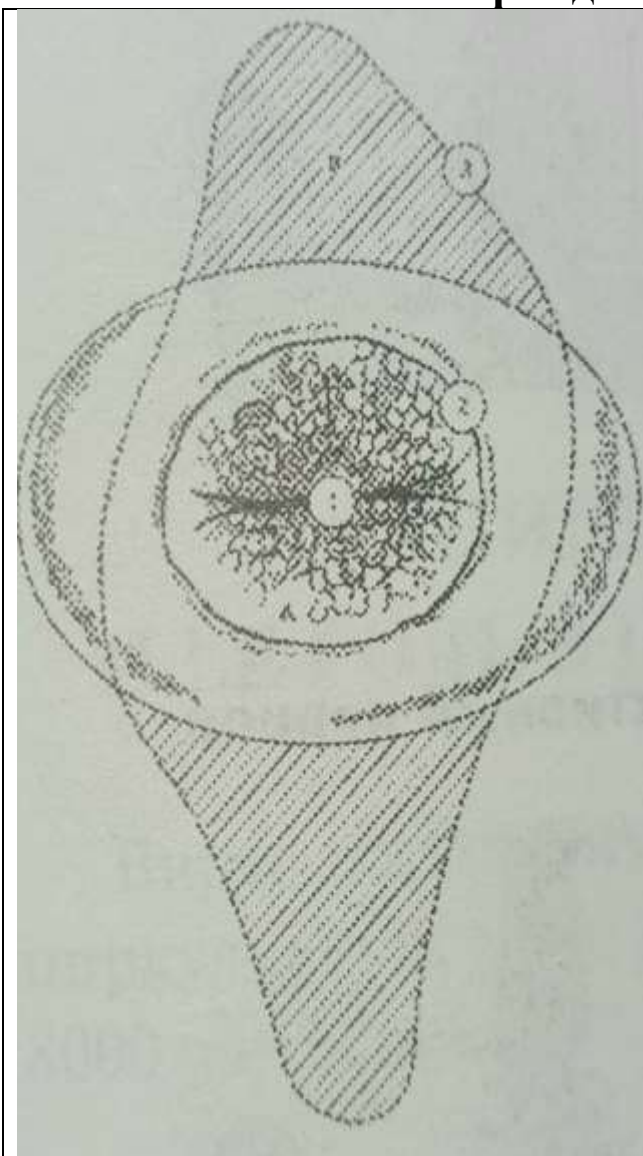
В настоящее время наиболее часто используется кольпоскопическое определение зоны трансформации, согласно которому она представляет собой область, где метапластические превращения уже произошли. Другими словами, это область между оригинальным плоскоклеточно-цилиндрическим стыком и новым плоскоклеточно-цилиндрическим стыком (видимым кольпоскопически). Однако клинические и гистологические определения зоны трансформации и ее границ различаются в разных источниках.

Попытки унифицировать определения предпринимают Европейская Федерация Кольпоскопии (EFC) и Международное Общество Патологов, работающих в гинекологии (International Society of Gynecological Pathologists — ISGyP).

Определения зоны трансформации и ее границ

	Кольпоскопическое определение	Гистологическое
Зона трансформации	Область, распространяющаяся от гладкого оригинального плоского эпителия до темно-красного цилиндрического эпителия. В этой области могут встречаться открытые протоки желез, Наботовы фолликулы, небольшие островки резидуального цилиндрического эпителия и нежные сосудистые картины. Может выглядеть как неспецифическая область красного цвета, но аппликация уксусной кислоты превращает красный эпителий в серовато-белый.	Область, где произошла плоскоклеточная метаплазия. Она может включать поверхностный эпителий и /или крипты и может состоять из незрелого или зрелого стратифицированного метапластического плоского эпителия. Метаплазия может быть фокальным процессом, и метапластический эпителий может быть отграничен муцин-продуцирующим цилиндрическим эпителием как на поверхности, так и
Оригинальный плоскоклеточно-цилиндрический стык	Граница между гладким оригинальным плоским эпителием и плоским эпителием зоны трансформации, визуализируемая после нанесения уксусной кислоты. Кольпоскопически эта граница может выявляться неотчетливо.	Граница между оригинальным плоским эпителием и оригинальным цилиндрическим эпителием.
Новый Ш10-скоклеточно-ЦИЛИНДРИЧЕСКИЙ стык	Обычно визуализируется кольпоскопически после нанесения уксусной кислоты как отчетливая, ступенчатая граница между зоной трансформации и железистым эпителием.	Граница между метапластическим плоским эпителием и муцин-продуцирующим цилиндрическим эпителием.

Вариантом метапластического процесса является врожденная зона трансформации



У молодых женщин достаточно часто при кольпоскопии визуализируется расположенная каудальнее оригинального плоскоклеточно-цилиндрического стыка зона нежной мозаики и/или гугт-тктации, распространяющаяся на передний и задний своды влагалища (как показано на рис. 3).

При нанесении раствора уксуса приобретает интенсивную белую окраску. Эпителий не гликогенирован, раствором Люголя не окрашивается.

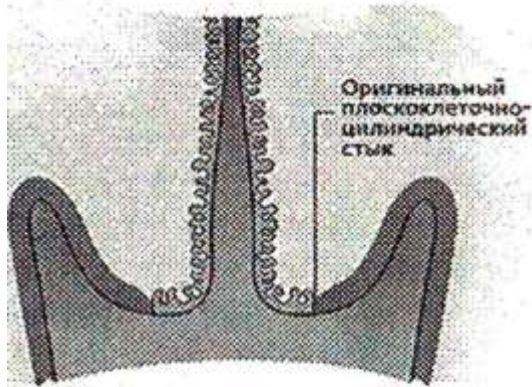
Гистологически характеризуется акантозом, паракератозом, увеличением числа клеток в шиповатом или базальном слоях. Созревание внутри многослойного плоского эпителия может быть не полностью завершенным, и, иногда, может наблюдаться нарушение созревания с избыточным созреванием и кератинизацией поверхностных слоев, при этом в более глубоких слоях отмечается задержка созревания и/или неполное созревание клеток.

Эпителиально-стромальные границы могут быть неровными, с явными вдавлениями плоского эпителия в строму (так называемые стромальные сосочки).

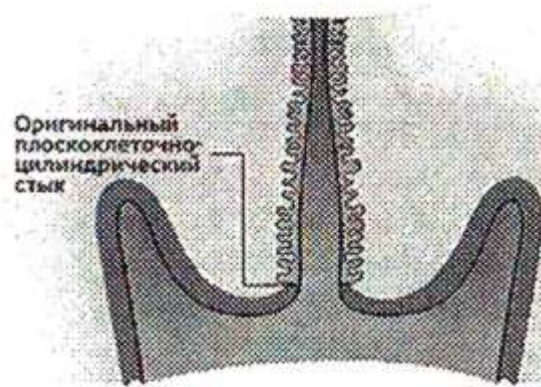
Очень часто создается впечатление,

что окончания этих сосочков лежат отдельно от вышележащего эпителия, создавая впечатление инвазии. Считается, что этот эпителий является формой незрелой плоскоклеточной метаплазии. Некоторые авторы полагают, что эта метаплазия происходит в поздние сроки внутриутробного развития, поэтому такие зоны получили название врожденной зоны трансформации. Эти изменения доброкачественны. Однако неопытные специалисты (и клиницисты, и морфологи) могут неверно интерпретировать такие находки, как интраэпителиальная неоплазия или рак. Хотя возможны ситуации сочетания врожденной зоны трансформации с другой патологией в том числе CIN.

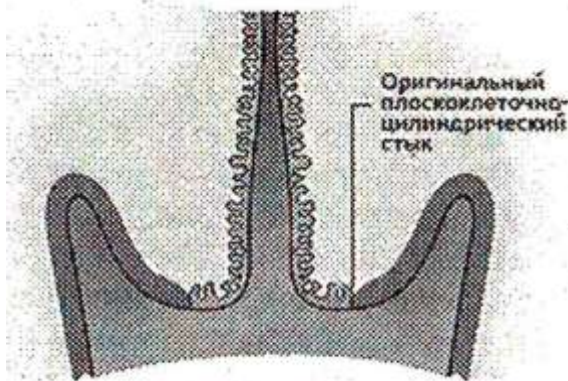
Внутриутробный период



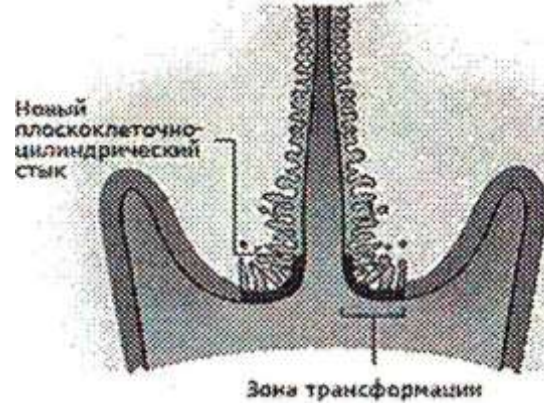
Препубертатный период



Постпубертатный период



Репродуктивный период



Постменопаузальный период

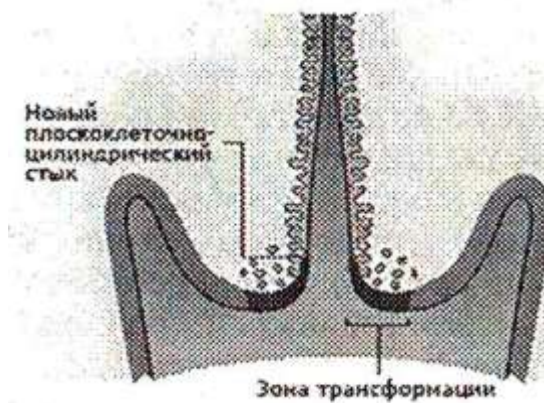


Рис 3.

Локализация плоско клеточно- цилиндрического стыка и зоны трансформации в различные периоды жизни женщины

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ЦЕРВИКАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Вирус папилломы человека представляет собой двухцепочечную циркулярную нить ДНК длиной 50 нм. Геном насчитывает 7500— 8000 пар оснований. Белковый капсид состоит из 72 капсомеров.

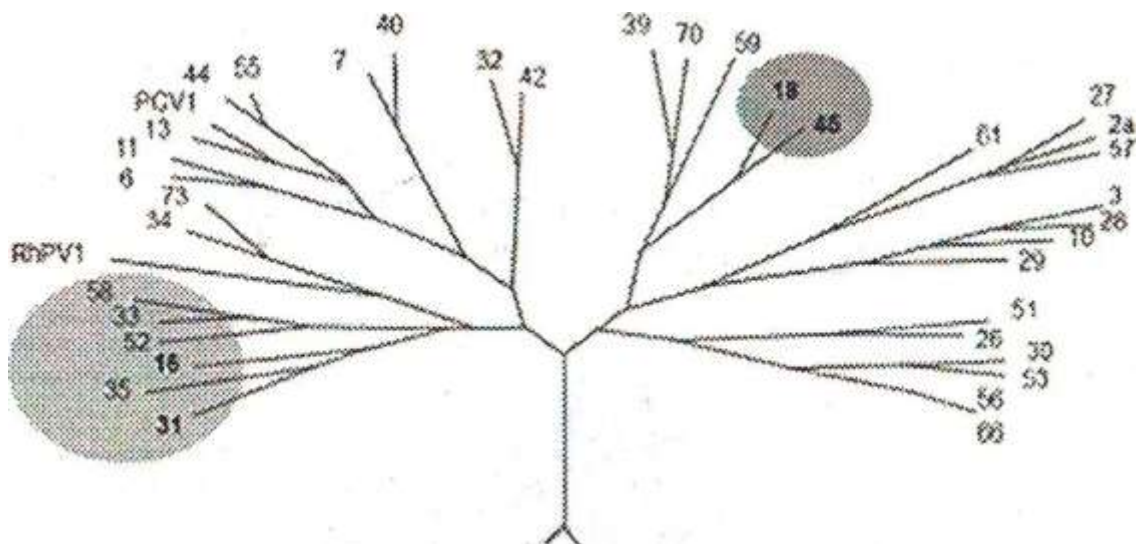


Рис. 4. «Филогенетическое дерево» папилломавирусов человека

Диаграмма представляет «филогенетическое дерево» папилломавирусов человека, основывающееся на их генетическом сходстве. Папилломавирусы классифицируются в соответствии с различиями в последовательности гена капсидного белка L1; генотипы ВПЧ имеют гомологию 71—89% с участком гена L1.1

Геном вируса папилломы человека

Ген	Функция гена
<i>E1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • инициирует репликацию вирусной ДНК • регулирует транскрипцию вируса • регулирует трансформацию вируса • регулирует количество эписомальных копий ДНК
<i>E2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • регулирует транскрипцию • регулирует репликацию • регулирует трансформацию вируса
<i>E1—E4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • способствуют высвобождению вириона
<i>E5</i>	<p>Малый трансформирующий онкопротеин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • усиливает митогенные сигнальные пути
<i>E6</i>	<p>Главный трансформирующий онкопротеин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушает течение клеточного цикла и генетическую стабильность • связывает p53 и вызывает деградацию p53
<i>E7</i>	<p>Главный трансформирующий онкопротеин</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушает течение клеточного цикла • секвестрирует гены-супрессоры (pRb)
<i>Ы</i>	<p>Главный структурный протеин клеточного капсида</p> <ul style="list-style-type: none"> • необходим для формирования и стабильности капсида • способствует началу связывания с клеткой-хозяином • способствует внедрению вирусной ДНК в ядро
<i>L2</i>	<p>Малый структурный протеин вирусного капсида • способствует укладке ДНК вириона</p>

Примеры заболеваний, вызываемых папилломавирусами

Заболевание	Тип вируса
Одошвенные бородавки	1,2, 4, 63
Кистозные бородавки	60
Простые бородавки	1, 2, 4, 26, 27,29,41,57, 65, 77
Плоские бородавки	3,10, 27, 38,41,49, 75, 76
Остроконечные кондиломы	6,11, 30, 42,43,44,45, 51, 54, 55, 70
Папиллома гортани	6,11
Болезнь Хека (очаговая гиперплазия слизистой рта)	13, 32
Папилломы конъюнктивы	6,11,16

Типы ВПЧ инфекции и их особенности

Тип инфекции	Состояние инфекции	Симптомы	Риск прогрессии
Транзиторная	Латентная	NTL	?
	Продуктивная	LSIL	Низкий
	Абортивная	Быстрое развитие	Средний
Персистирующая	Латентная	NTL	?
	Продуктивная	Персистенция LSIL >2 лет	Низкий
	Абортивная	HSIL	Высокий



Рис 6. Естественное течение папилломавирусной инфекции

- Рак шейки матки — относительно редкий исход обычной инфекции ВПЧ.
- Более 80% инфекций ВПЧ — транзиторны, бессимптомны и элиминируются самопроизвольно.

Частота выявления различных типов ВПЧ

Тип	Неизмененный эпителий шейки матки	HS1L	Плоскоклеточный рак шейки матки	Аденокарцином шейки матки
16	2,6	45,3	55,2	48,4
18	0,9	6,9	12,8	36,3
45	0,4	2,3	4,6	5,8
31	0,6	8,6	3,8	0,7
33	0,5	7,3	3,7	2,0
52	0,9	5,1	2,9	0
58	0,9	7,0	2,8	0,7
Другие	6,8	23,9	7,6	7,7

Множественные инфекции учтены несколько раз

Механизмы «ускользания» ВПЧ от иммунной системы человека

- ВПЧ использует ряд способов по ускользанию от иммунной системы человека.
- ВПЧ инфицирует для размножения базальные клетки эпителия, у которых естественная низкая продолжительность жизни.
- ВПЧ не реплицируется в крови (нет виремии) и инфекция не распространяется системно.
- В результате ВПЧ не нужно разрушать клетку хозяина, а в отсутствие гибели клеток или сигнала тревоги, ВПЧ не вызывает воспаления и иммунного ответа.
- Кроме того, ВПЧ снижает экспрессию генов интерферона.

Интерферонами 1-го типа являются цитокины, обладающие противовирусными и антипролиферативными свойствами, и оикобелки ВПЧЕ6 и Е7 могут напрямую ингибировать эти противовирусные пути в клетке.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ И ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Рак шейки матки занимает в мире четвертое место (после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких), как по числу вновь выявляемых случаев заболевания, так и по количеству вызванных им летальных исходов у женщин. Несмотря на значительно расширившиеся за последние десятилетия возможности терапии и профилактики, борьба с этим заболеванием остается глобальной проблемой. В 2012 г. по данным Международного агентства по изучению рака (IARC) в мире было зарегистрировано 527 600 новых случаев рака шейки матки и около 265 700 смертей от него. В то время как ранние стадии заболевания могут быть надежно излечены с помощью радикальной или даже органосохраняющей хирургии, пациенты с метастатическими или рецидивными опухолями имеют неблагоприятный прогноз, и в ряде случаев оказываются инкура-бельными.

В России рак шейки матки составляет 31 % злокачественных новообразований женских половых органов и 5% всех злокачественных опухолей у женщин. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 25%.

В 2016 г. зарегистрировано 17 212 новых случаев заболевания, и 6592 женщины умерли от рака шейки матки.

**Гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки
(классификация ВОЗ, 4-е издание, 2014 г.)**

Эпителиальные опухоли шейки матки

Опухоли плоского эпителия	из	Опухоли железистого эпителия (аденокарциномы)	из	Другие эпителиальные опухоли	Нейроэндокринные опухоли
Ороговевающий. Неороговевающий. Базалоидный. Веррукозный. Кондиломатозный. Папиллярный. Лимфоэпителиальный. Плоскоклеточно-переходноклеточный.		Муцинозная. Эндоцервикального типа. Кишечного типа. Перстневидно-клеточная. Аденокарцинома с минимальными изменениями Виллогландулярная. Эндометриоидная. Светлоклеточная. Серозная. Мезонефральная.		Железисто-плоскоклеточный рак. Стекловидно-клеточный рак. Аденокистозный рак. Аденобазальный рак.	Карциноид. Атипичный карциноид. Мелкоклеточный рак. Крупноклеточный нейроэндокринный рак.

Неэпителиальные опухоли шейки матки

Мезенхимальные опухоли	Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	Меланоцитарные опухоли	Другие
<p>Лейомиосаркома. Эндометриальная стромальная саркома. Недифференцированная эндоцервикальная саркома. Ботриоидная саркома. Альвеолярная мягкотканная саркома. Ангиосаркома. Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва.</p>	<p>Карциносаркома. Аденосаркома. Опухоль Вильмса.</p>	<p>Злокачественная меланома.</p>	<p>Опухоли из зародышевых клеток. Лимфомы. Лейкозы.</p>

Персистенция ВПЧ высокого риска является ключевым фактором в прогрессии заболевания.

Факторы риска рака шейки матки

Со стороны пациентки	Со стороны вируса
<ul style="list-style-type: none"> • Наследственная предрасположенность (HLA полиморфизм, полиморфизм кодона 72p53). • Ранний сексуальный дебют. • 3 родов и более. • Курение. • Длительное использование ОК (более 5 лет). • ИППП: хламидиоз, гонорея, ВГ1ГП. • - Иммунодефицита: ВИЧ, использование тдито-статиков и глюкокортикоидов. 	<ul style="list-style-type: none"> • Тип вируса, вариант вируса. • Инфицирование несколькими вирусами одновременно. • Вирусная нагрузка. • Интеграция в ДНК.

Развитие рака шейки матки в результате инфицирования ВПЧ многостадийный процесс. Из каждых 10 000 женщин, инфицированных ВПЧ, у 16 образуется инвазивный рак шейки матки, если предраковые изменения не были выявлены или не подвергались лечению.

Этапы развития рака шейки матки

- Инфицирование — проникновение вирионов ВПЧ в базальные эпителиоциты.

- Первый этап — интеграция генома ВПЧ в геном клетки хозяина, в результате чего экспрессируются онкогены ВПЧ (Е6 и Е7).

- Е6 и Е7 взаимодействуют с антионкобелками Р53 и Rb, изменяя их, в результате вызывая цитогенетическую нестабильность.

- Эти генетические изменения приводят к неконтролируемому росту клеток (срыву апоптоза — программируемой клеточной смерти).

- Последний этап — это злокачественная трансформация клеток и цервикальный рак.

Клинические проявления рака шейки матки. Интраэпителиальные неоплазии и микроинвазивный рак шейки матки не имеют патогномоничных клинических проявлений и диагностируются только морфологически. Ранними клиническими проявлениями РШМ являются обильные водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе — периодических или постоянных. При значительном местно-регионарном распространении опухоли, пациентки жалуются на боли, дизурию и затруднения при дефекации. При присоединении бактериальной инфекции выделения из половых путей мутные, с неприятным запахом. В запущенных случаях образуются ректовагинальные и везико-вагинальные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы, возможно появление отека одной из нижних конечностей.

**Классификация рака шейки матки по стадиям (FIGO, 2009 г.)
и распространенности опухолевого процесса (TNM, 2010 г.)**

TNM	FIGO	
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
To		Первичная опухоль не определяется
Tis		Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании
T1a1	IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак)
		Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1b	IB	Глубина инвазии более 5 мм
T1b1	IB1	Размеры опухоли не более 4 см
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см
T2	Стадия II	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см
T2a2	IIA2	Размеры опухоли более 4 см
T2b	IIB	С вовлечением параметрия
T3	Стадия III	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища

T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии TУ7)
T4	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Диагноз РШМ устанавливается на основании гистологического исследования ткани шейки матки, полученной при диагностическом выскабливании цервикального канала, биопсии или конизации шейки матки.

Осложнения лечения рака шейки матки

Хирургия	Лучевая терапия	Химиотерапия
<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения • Опасность для мочевой, кишечной системы • Инфекции • Лимфоцеле • Мочевые проблемы • Бесплодие • Ранняя менопауза. • Изменение в сексуальной жизни: • Диспареуния • Апареуния 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабость • Диарея • Вагинальный стеноз (сексуальный дискомфорт) • Ранняя менопауза • Мочевые проблемы • Изменение в сексуальной жизни: • Диспареуния • Апареуния 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабость • Тошнота и рвота • Алопеция • Стоматиты • Отсутствие аппетита • Риск инфекций • Кровотечения

Планирование лечения рака шейки матки

Лечение	0	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB
Эксцизии, лазеро- и криохирургия	P							
Конизация	P	P						
Расширенная трахелэктомия		P	P					
Тотальная гистерэктомия	P	P						
Тотальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией		P	P	P				
Тотальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией + облучение + химиотерапия			P	P				

Лечение	0	IA	IB	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC
Внутриполостная лучевая терапия	р	Р						
Сочетанная лучевая терапия			Р	Р				
Сочетанная лучевая терапия + химиотерапия			Р	Р	Р	Р	Р	
Химиотерапия								р
Бевацизумаб (ингибитор фактора роста эндотелия сосудов)								р
Только паллиативное облучение								р

CIN 1	Недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта
CIN 2	Недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта
CIN 3	Незрелые аномальные клетки занимают более чем двух третей толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует

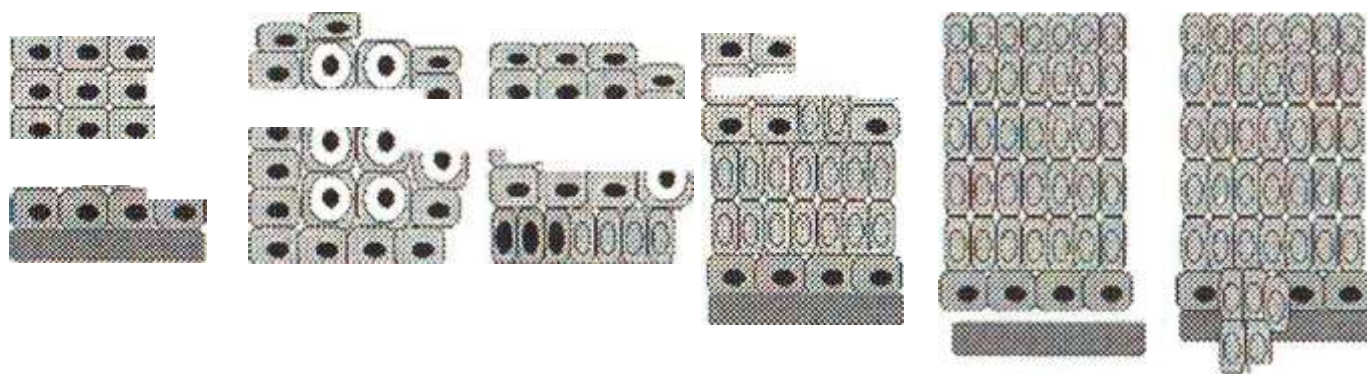


Рис. 7. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии их прогрессирование

Градация тяжести поражения CIN (SIL) — зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте

ВОЗ выделяет два типа HSIL: классический тип HSIL и тонкий тип HSIL. Классический HSIL развивается из LSIL в зрелом стратифицированном метапластическом плоском эпителии зоны трансформации и в оригинальном плоском эпителии шейки матки. Тонкий тип HSIL развивается в незрелых метапластических клетках зоны трансформации, расположенных около нового плоскоклеточно-цилиндрического стыка, минуя стадию LSIL.

Стандарты лечения CIN (EFC, 2006 г.)

Не существует доказательств преимущества какой-либо из существующих консервативных хирургических техник для лечения и эрадикации CIN.

Эксцизия предпочтительна из-за возможности гистопатологической оценки.

Аблативные методики приемлемы, если:

1. Зона трансформации визуализируется полностью.
2. Нет данных за наличие аденогенных изменений.
3. Нет данных за наличие инвазии.
4. Нет расхождения гистологического и цитологического диагноза.

Криохирургия может быть использована только для CIN 1. Должна использоваться методика двойного замораживания.

При выполнении эксцизии максимум усилий должно быть направлено на то, чтобы удалить все поражение в одном образце.

Гистологическое заключение обязательно должно содержать информацию о размерах поражения и состоянии краев резекции (в отношении CIN и инвазивного рака).

Для поражений эктоцервикса глубина удаляемых тканей должна составлять не менее 6 мм (для того, чтобы удалить донья цервикальных крипт).

Пациентки с AIS/CGIN могут подвергаться эксцизии только в случае необходимости сохранения фертильности.

Наличие аденогенных поражений в крае резекции требует повторной эксцизии для получения чистых краев и исключения оккультных инвазивных изменений.

Для микроинвазивного плоскоклеточного рака FIGO Ia 1 стадии эксцизии может быть достаточно в случае, если края резекции свободны от CIN и Ca.

Если участки инвазии резецированы, но в краях выявляется CIN, следует повторить эксцизию для исключения инвазивного рака.

Это правило следует соблюдать даже в тех случаях, когда планируется гистерэктомия (для исключения оккультной инвазии, требующей более радикальной хирургии).

Алгоритм обследования и ведения пациенток с патологией шейки матки, выявленной при скрининговом исследовании (письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676)

Цитологический диагноз	Тактика
NILM	Скрининг в соответствии с возрастом. , При выявлении неопухолевых заболеваний —* лечение в соответствии с морфологическим- (микробиологическим и др.) диагнозом
ASC-US	HPV-тест (—) — скрининг в соответствии с возрастом; HPV-тест (+) — кольпоскопия
ASC-11	HPV-тест, кольпоскопическое исследование, кольпоскопическое исследование с биопсией
LSIL	Проведение кольпоскопии женщинам, у которых при LSIL позитивный ВПЧ. При выявлении LSIL и аномальной кольпоскопической картины показано проведение биопсии
HSIL	HPV-тест, кольпоскопическое исследование с биопсией
Плоскоклеточная карцинома	Кольпоскопическое исследование с биопсией; оперативное/иное лечение
Атипия цервикальных клеток, возможно неоплазия. Эндоцервикальная аденокарцинома in situ. Эндоцервикальная аденокарцинома	Конусовидная радиоволновая эксцизия
Атипия железистых клеток, возможно неоплазия	Гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки
Атипия цервикальных/железистых клеток неясного значения	Кольпоскопическое исследование с конусовидной радиоволновой эксцизией/ гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки

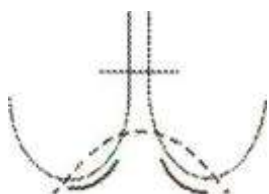
Активное ведение пациенток с LSIL с применением абляции или эксцизии рекомендовано (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676):

- при неудовлетворительных результатах кольпоскопии;
- при обширном поражении;
- при персистенции LSIL более 18 месяцев;
- при возрасте пациентки старше 35 лет;
- при некомплаентности пациентки.

Предложено классифицировать типы эксцизий согласно типам зоны трансформации.

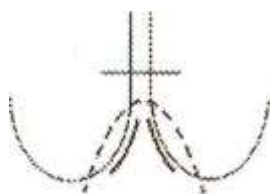
Типы эксцизий

Эксцизия 1-го типа



Эксцизия полностью эктоцервикальной зоны трансформации (1-го типа)

Эксцизия 2-го типа



Эксцизия зоны трансформации с небольшим переходом на цервикальный канал (2-го типа)

Эксцизия 3-го типа



Эксцизия 3-го типа
Эксцизии зоны трансформации со значительным захватом области эндо-цервикального эпителия (3-го типа). Может также использоваться при лечении железистых поражений, микроинвазивного рака или у ранее оперированных пациенток

Осложнения эксцизий

Ближайшие	Отсроченные
<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения • Инфекции 	<ul style="list-style-type: none"> • Цервикальный стеноз • Формирование зоны трансформации 3-го типа • Нарушение фертильности и акушерские проблемы

“Медикаментозное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений отсутствует!”

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга:

- это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения;
- имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу и длительный период развития;
- существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения;
- существует надежный скрининг-тест — цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала.

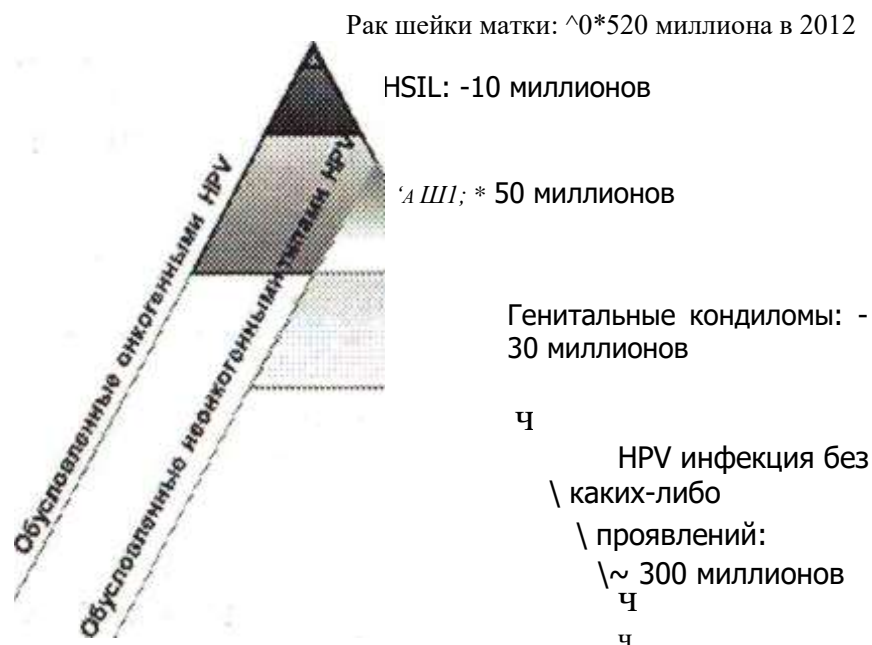


Рис. 8. Распространенность ВГ1С-ассоциированных состояний шейки матки

Учитывая, что соотношение числа диагностируемых инвазивных и преинвазивных опухолей должно быть, как минимум, обратным (рис. 8), становится очевидной актуальность, как мероприятий по организации профилактических программ (скрининга и вакцинации), так и дополнительная подготовка врачей в области диагностики и лечения предраковых состояний и ранних форм инвазивного рака шейки матки. В 2018 году зарегистрировано 17766 новых случаев заболевания, и 6392 женщины умерли от рака шейки матки. Обращает на себя внимание, что за тот же период в РФ выявлено всего 4490 случаев рака *in situ* шейки матки (т.е. примерно 25,3 случаев пре- инвазивного рака на 100 случаев инвазивного рака шейки матки).

Документы, регламентирующие порядок цитологических обследований шейки матки в Российской Федерации

Приказ № 3бан от 27 февраля 2015 г.

Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 3бан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

8) осмотр фельдшером (акушеркой), включая взятие мазка (со- скоба) с поверхности шейки матки (наружного маточного зева) и цервикального канала на цитологическое исследование (далее мазок с шейки матки) (для женщин в возрасте от 21 года до 69 лет включительно)¹⁰; 11 раз в год в соотв. с приложением]

¹⁰ За исключением случаев невозможности проведения исследования по медицинским показаниям в связи с экстирпацией матки, *virgo*. Допускается вместо осмотра фельдшером (акушеркой) проведение осмотра врачом акушером-гинекологом, включая взятие мазка с шейки матки. Цитологическое исследование мазка с шейки матки проводится при окрашивании мазка по Папаниколау.

Приказ Министерства здравоохранения от 1 ноября 2012 г. № 572н

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»

- При проведении профилактических осмотров женщин осуществляются цитологический скрининг на наличие атипических клеток шейки матки, маммография, УЗИ органов малого таза.

- 85. По состоянию профилактических осмотров женщин формируются группы состояния здоровья:

- I группа — практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении;

- II группа — женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы;

- III группа — женщины, нуждающиеся в дополнительном обследовании в амбулаторных условиях для уточнения (установления) диагноза при впервые установленном хроническом заболевании или при наличии уже имеющегося хронического заболевания, а также нуждающиеся в лечении в амбулаторных условиях;

- IV группа — женщины, нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в условиях стационара;

- V группа — женщины с впервые выявленными заболеваниями или наблюдающиеся по хроническому заболеванию и имеющие показания для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Женщинам, отнесенным к I и II группам состояния здоровья, рекомендуются профилактические осмотры не реже 1 раза в год.

- Обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки.

Организация скрининга в других странах

- **Европа**

Консультативный комитет по профилактике рака (Advisory Committee on Cancer Prevention), 2000.

- PAP-тест рекомендован как стандартный тест для цервикального скрининга. Время начала скрининга — 20—30 лет.

- Регулярность скрининга — 3—5 лет, до, возраста, по крайней мере, 60 лет.

- Несмотря на общеевропейские правила, скрининговые программы сильно отличаются в разных странах.

- **США**

Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендует:

- Проводить скрининг каждые 2 года с 21 года используя обычные цитологические мазки (PAP-тест) или жидкостную цитологию (LBC) до возраста минимум 65—70 лет.

- Одновременное тестирование с использованием цитологии и ДНК ВПЧ

тестирования подходит для женщин >30 лет.

- **Австралия**

- Национальная программа цервикального скрининга.

- Проводить PАП-тест каждые два года с 18 лет (или два года спустя после начала половой жизни) до 69 лет.

- ДНК ВПЧ тестирование только в качестве «теста для оценки излечения» в тех случаях, когда женщина получала лечение интраэпителиального поражения высокой степени.

- **Япония**

- Японское министерство здравоохранения, труда и социальной политики

- PАП-тест раз в год, начиная с 30 лет.

- **Развивающиеся страны:**

- Большинство стран имеет ограниченное количество скрининговых программ или совсем их не имеет.

- Некоторые программы неадекватно спланированы и проводятся с нарушениями, что приводит к результатам низкого качества.

Терминологическая система Бетесда, 2014 (The Bethesda System, TBS)

для описания результатов цитологического исследования

Тип цитологического препарата:

- Традиционный Пап-тест
- Жидкостной Пап-тест
- Интерпретация результата анализа

Адекватность цитологического препарата:

- Материал удовлетворительный
- Материал неудовлетворительный для исследования
- Цитограмма без особенностей

Отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности (NILM)

Неопухолевые изменения (с указанием типа изменений) NILM:

1. Неопухолевые клеточные изменения:

- Плоскоклеточная метаплазия.
- Кератоз.
- Трубная метаплазия.
- Атрофия.
- Изменения, связанные с беременностью.

2. Реактивные изменения, связанные с:

- Наличием элементов воспаления.

- Воспалением (включая репаративные изменения), лимфоцитарным (фолликулярным) цервицитом).
- Воздействием радиации.
- Внутриматочной контрацепцией.

Специфические инфекционные агенты:

- *Trichomonas vaginalis*.
- Грибковые организмы, морфологически сходные с *Candida spp.*
- Изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу.
- Бактерии, морфологически сходные с *Actinomyces*.
- Клеточные изменения, связанные с *Herpes simplex*.
- Клеточные изменения, связанные с *Cytomegalovirus*.

Другие: клетки эндометрия (у женщин в возрасте старше 45 лет)

Эпителиальная атипия

Клетки плоского эпителия с атипией:

- Неясного значения (ASC-US).
- Не исключающие высокую степень поражения (ASC-H).
- Интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL): включает признаки ВПЧ-инфекции, CIN1).
- Интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL): включает CIN2, CIN3, подозрение на рак, рак *in situ*.

Атипия железистого эпителия:

Атипичные клетки железистого эпителия:

- без дополнительного уточнения (БДУ);
- эндоцервикальные клетки;
- эндометриальные клетки.

Атипичные клетки железистого эпителия: эндоцервикальные клетки/железистые клетки с подозрением на неоплазию (AGC favorneoplastic):

- Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ* (AIS)

Аденокарцинома:

- Эндоцервикальная
- Эндометриальная
- Без дополнительного уточнения (БДУ)

Другие злокачественные новообразования (указать, какие)

Дополнительные тесты (Результаты исследования)

Указание использования компьютеризированной интерпретации препарата (если применялась).

Характеристика цитологических изменений различной степени

Цитология	Реактивные изменения	Атипические изменения неясного значения	Изменения низкой градации	Изменения высокой градации
Размеры ядер	t Минимально	t Умеренно	tt	t t t
Ядерно-цитоплазматическое	Нормальное	t Умеренно	11	t tt
Хроматин	Однородный, слабо гранулярный	Однородный, слабо гранулярный	Однородный, слабо гранулярный, гиперхромазией или размытый/с пятнами (койлопиты)	Выраженная гранулярность с гиперхромазией
Ядерная мембрана	Гладкая, ровная	Может быть неровной	Может быть неровной, «смазанной»	Неровная и толстая
Койлоцитоз	Отсутствует	Отсутствует	Часто присутствует	Может присутствовать

**Стандарты ведения пациенток с патологическими изменениями,
выявленными при цитологическом исследовании (EFC, 2007)**

Цитологические изменения	Рекомендуемая тактика ведения
ASC-US	<p>3 варианта тактики.</p> <p>1. Повторить цитологическое исследование через 3-6 месяцев. Если повторный мазок негативен в отношении атипии, следует повторить исследование еще через 6 месяцев. Если два последовательных мазка негативны в отношении атипии, можно вернуться к стандартной программе скрининга. Если один или оба повторных мазка позитивны в отношении атипии (>ASC-US), следует направить пациентку на кольпоскопию.</p> <p>2. Направить пациентку на кольпоскопию (биопсию шейки матки).</p> <p>3. Выполнить обследование на ВПЧ высокого онкогенного риска. При положительном тесте следует направить пациентку на кольпоскопию (биопсию шейки матки).</p>
ASC-H	<p>Направить пациентку на кольпоскопию (биопсию шейки матки). Если результаты кольпоскопии негативны, и, если пересмотр цитологических, гистологических и кольпоскопических данных подтверждает диагноз ASC-H, следует повторить цитологическое исследование через 6 и 12 месяцев или йгНРУ через 12 месяцев. Эти случаи требуют особого междисциплинарного обсуждения</p>
LSIL	<p>2 варианта тактики. Повторить цитологическое исследование через 3-6 месяцев. Направить пациентку на кольпоскопию. Выполнение теста на hrHPV для решения вопроса о тактике в такой ситуации не показано!</p>
HSIL	<p>Направить пациентку на кольпоскопию (биопсию шейки матки)</p>
AGS, AJS	<p>Показана кольпоскопия (биопсия шейки матки), оценка состояния эндометрия и эндоцервикса</p>

КОЛЬПОСКОПИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Цели кольпоскопии

- Визуализация шейки матки, влагалища, вульвы, перианальной зоны.
- Идентификация плоскоклеточно-цилиндрического стыка и зоны трансформации.
- Определение адекватности исследования.
- Определение и оценка размеров, контуров, поверхности локализации поражения.
- Выполнение биопсии из наиболее тяжелых патологических участков, выполнение кюретажа цервикального канала (противопоказано при беременности!).
- Сопоставление результатов цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований.
- Планирование лечения.
- Разъяснение пациенту результатов обследования.

Показания к проведению кольпоскопии

- Патологические изменения, выявленные при цитологическом исследовании (>ASCUS).
- Другие позитивные скрининговые тесты (HPV, цервикогрфия, Polarprobe ит.п.).
- Видимые невооруженным глазом или пальпируемые изъязвления, новообразования и т.п.
- Кровотечения из половых путей неустановленной этиологии.
- Наличие у партнера неоплазии наружных гениталий.
- Промискуитет.
- HPV-ассоциированные заболевания вульвы и влагалища.
- Внутриутробная экспозиция диэтилстильбэстрола в анамнезе.
- Наблюдение за пациентками, пролеченными по поводу CIN и Ca шейки матки.
- При наличии острого цервицита и/или вагинита следует отложить кольпоскопию и провести предварительную санацию.
- Желательно не проводить исследование во время менструации.
- Кюретаж цервикального канала противопоказан у беременных. ’
- При выполнении биопсии у пациенток, получающих антикоагулянты,

следует отменить терапию за несколько дней до процедуры и получить результаты коагулограммы.

Этапы кольпоскопического исследования

Этапы исследования	Что можно увидеть на данном этапе исследования	
	Нормальные находки	Патологические находки
1. Обработка шейки матки физиологическим раствором*	Зрелый многослойный плоский и цилиндрический эпителий	Лейкоплакия Полипы Экзофитные кондиломы
2. Осмотр шейки матки с использованием зеленого фильтра		Атипические сосуды Аномальные сосудистые картины
3. Обработка шейки матки 3—5% раствором уксусной кислоты	Открытые протоки желез Плоскоклеточная метаплазия Плоскоклеточно-цилиндрический стык Неспецифические ацетобелые изменения	Остроконечные кондиломы Адетобелый эпителий. характерный для CIN и рака
4. Обработка шейки матки раствором Люголя	Темная махагоновая окраска	Нет окрашивания Пятнистая окраска
5. Выполнение прицельной биопсии*		
6. Гемостаз*		

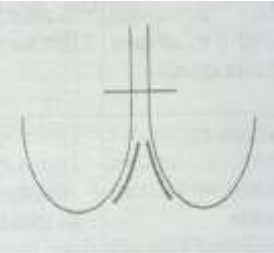
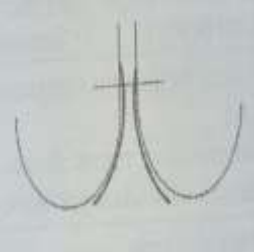
**Международная классификация кольпоскопических терминов,
одобренная Международной федерацией по кольпоскопии
и цервикальной патологии (IFCPC), 2011**

Общие положения	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например: объективная оценка шейки матки затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.п.). • Граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется. 		
Нормальные кольпоскопические картины	<ul style="list-style-type: none"> • Многослойный плоский эпителий: <ul style="list-style-type: none"> — зрелый; — атрофический. • Цилиндрический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> — эктопия. • Метапластический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> — наботовы кисты; — открытые железы (крипты). • Децидуоз (при беременности). 		
Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы	<p>Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с условным циферблатом.</p> <p>Размеры области поражения: в процентном соотношении с цервиксом</p>	
	Степень (слабовыраженное поражение)	<p>I Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нежная мозаика. • Нежная пунктация. 	
	Степень ТТ (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none"> • Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами — быстрое побеление. • Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт) <ul style="list-style-type: none"> • Грубая мозаика • Грубая пунктация • Внутренние границы поражения — контуры более плотного ацетобелого участка. • Признак гребня 	
	Неспецифические признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз). • Эрозия. • Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодположительное/йоднегативное 	
	Подозрение на инвазию	<p>Атипические сосуды.</p> <p>Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитные поражения; области некроза, изъязвления</p>	

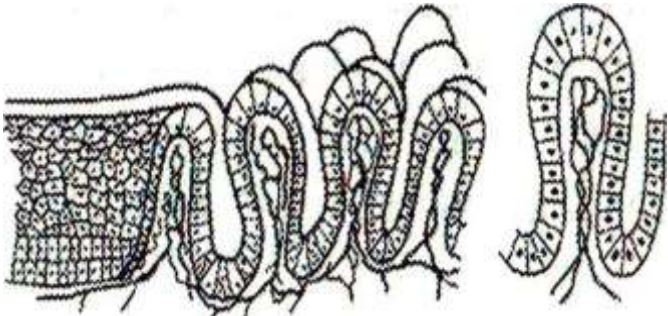
Другие колью-
скопические
картины

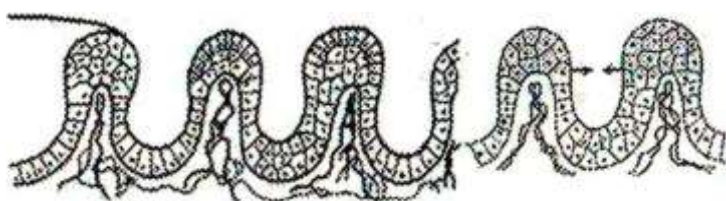
- Врожденная зона трансформации
- Кондиломы
- Последствия ранее проведенного лечения
- Стеноз
- Врожденные аномалии
- Воспаление
- Полипы
- Эндометриоз

Типы зоны трансформации

Тип зоны трансформации	Схематическое изображение	Характеристика зоны трансформации
Тип 1		<p>Полностью эктоцервикальная Полностью визуализируется Большая или малая</p>
Тип 2		<p>Имеет эндоцервикальный компонент Полностью визуализируется Может иметь эктоцервикальный компонент, который может быть большим или малым</p>
Тип 3		<p>Имеет эндоцервикальный компонент Полностью не визуализируется Может иметь эктоцервикальный компонент, который может быть большим или малым</p>

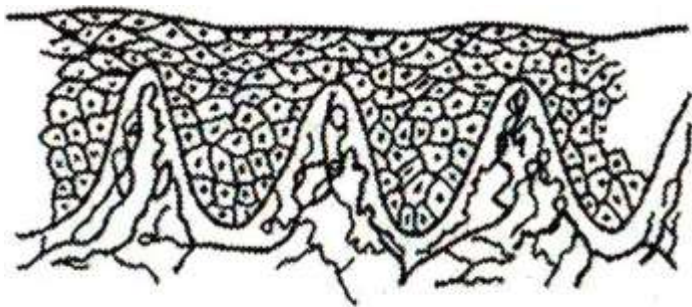
**Колпоскопическое отражение процесса метаплазии
(стадии по Kolstad и Stall, 1982 г.)**

Схематическое изображение	Характеристика
	<p>Стадия 1. Побледнение эпителиальных сосочков. Участок эпителия, имеющий яркий красный цвет, обусловленный просвечиванием капилляров стромы, покрытых одним тонким слоем прозрачных цилиндрических клеток, сначала приобретает «глазированный» вид, а через некоторое время становится бледно-розовым</p>



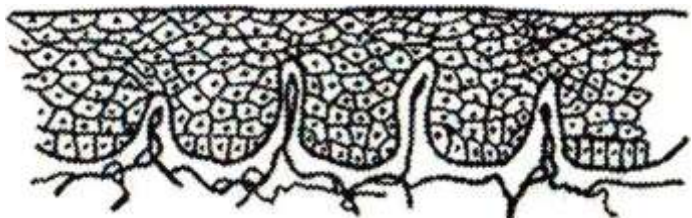
Стадия 2.

По мере прогрессирования процесса, новый плоскоклеточный эпителий начинает образовываться по боковым сторонам сосочка, отдельные сосочки начинают сливаться друг с другом, хотя их изначальная форма все еще различима



Стадия 3.

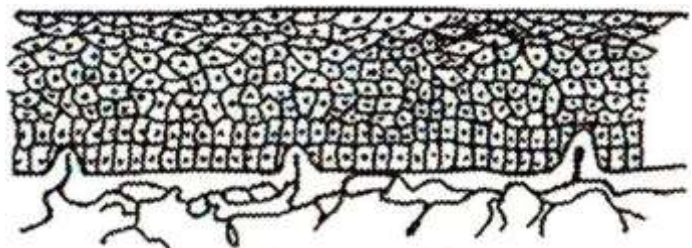
Слияние сосочков полностью завершается, что приводит к появлению эпителия с гладкой поверхностью. Гистологически определяется многослойный эпителий со стромальными вдавлениями, содержащими сосуды, соответствующими изначальному положению растворившихся сосочков



Стадии 4 и 5.

Капиллярные структуры стромы сдавливаются, их высота уменьшается, одновременно формируя сеть под эпителием.

Со временем, эпителий созревает, и стромальные вдавления исчезают



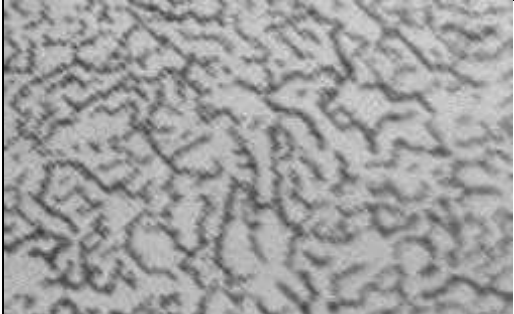
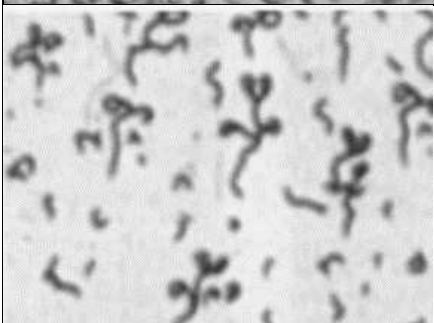
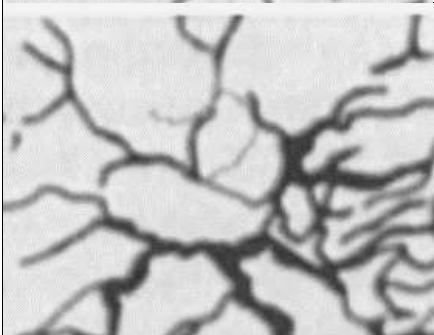
Эктопия (или эктропион) — вариант нормального анатомического строения шейки матки.


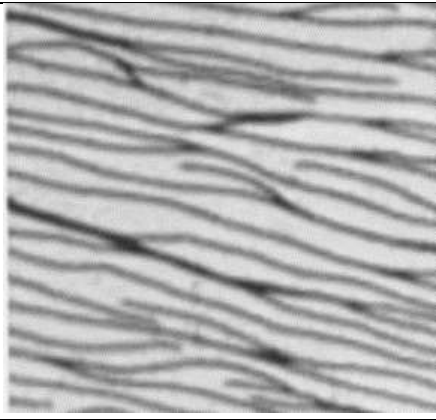

Вмешательство требуется в следующих случаях:

- Контактные кровянистые выделения, которые не могут быть объяснены другими причинами (исключены воспаление, полипы эндометрия или эндоцервикса, дисплазия или рак шейки матки и т.п.).
- Избыточное количество слизистых цервикальных выделений (обычно при эктопиях значительной площади), нарушающее качество жизни пациентки.
- Рецидивирующие неспецифические воспалительные процессы во влагалище (могут быть связаны с нарушением рН — сдвигом в сторону щелочной реакции — обусловленным избыточным количеством цервикальной слизи).

Предпочтительна абляция. Эксцизия показана в случаях, когда требуется одновременно устранить деформацию.

**Варианты нормального сосудистого рисунка,
видимого при кольпоскопии**

		Сеть капилляров
		Капилляры в виде «оленьих рогов»
		Правильная капиллярная сеть

	<p>Правильно ветвящиеся сосуды</p>
	<p>Длинные параллельные сосуды</p>
	<p>Длинные правильно делящиеся ветви с постепенно уменьшающимся калибром</p>

Децидуальная трансформация эндометрия — физиологический процесс, происходящий в полости матки во время беременности и представляющий собой гормон-индуцированную адаптацию стромальных тканей. Этот процесс является ключевым при подготовке к имплантации. Кроме прогестерона в нем участвуют хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, пролактин и простагладины. Децидуальные изменения, локализующиеся за пределами эндометрия, называются децидуозом или децидуальной эктопией.

Наиболее частыми местами развития децидуоза являются шейка матки, влагалище, яичник, но он встречается и в аппендиксе, сальнике, диафрагме, брюшине.

Есть два возможных объяснения появления децидуальной ткани на шейке матки. Первое — децидуальная трансформация фокусов эндометриоза, второе — реакция нормальных клеток стромы на гормональную стимуляцию.

- Децидуальная ткань может развиваться в строме, лежащей под оригинальным многослойным плоским, цилиндрическим эпителием и в зоне трансформации.
- Чаще всего децидуоз появляется у беременных в возрасте 20—35 лет.
- В 70% случаев фокусы децидуальных изменений на шейке матки диагностируются между 5-й и 12-й неделями беременности. Регрессируют они после 25-й недели беременности и полностью исчезают самостоятельно через 4—6 недель после родов.
- В ранние сроки беременности эктопические очаги децидуоза могут спонтанно кровоточить, имитируя угрозу спонтанного аборта.
- Кольпоскопия считается оптимальным методом диагностики децидуальных изменений.
- Очаги децидуоза на шейке матки могут быть множественными и иметь различную окраску (белые, желтые, розовые, коричневые), поверхность может быть изъязвленной. Такие очаги могут вызывать подозрения в отношении злокачественности.
- При неуверенности в диагнозе всегда следует выполнять биопсию для исключения опухоли.

Морфологические изменения, характерные для децидуоза

Цитологические	Клетки поверхностные, плоские, отечные и аномальные (неправильной формы, с крупными гиперхромными ядрами) по виду. Содержат значительное количество жидкости. Примерно в одной трети случаев при децидуальных эктопиях цитология негативна. В ряде случаев трудно дифференцировать децидуальные клетки от клеток карциномы или саркомы.
Гистологические	Под единственным слоем кубических клеток, выстилающих поверхность очагов децидуоза, находятся значительно расширенные отечные клетки

Классификация децидуальных эктопий и их характеристики

Децидуальная ЭКТОПИЯ шейки матки	Инфильтративная форма характерна для стромы многослойного плоского эпителия	Гладкое или шероховатое выпячивание или возвышение, покрытое плоским эпителием, внутри которого может быть полость, впадина или углубление. В ряде случаев на поверхности могут быть видны капилляры (напоминают наботовы фолликулы). После нанесения уксусной кислоты гладкая прозрачная поверхность уменьшается, и участки, которые не покрыты эпителием, становятся плотными ацетобелыми. Окрашиваются раствором Люголя, но могут оставаться и небольшие непрокрашенные участки
	Язвенная форма характерна для стромы многослойного плоского эпителия	Представляют собой зоны, лишенные поверхностного плоского эпителия, имеют четкие границы и неправильную неровную рыхлую поверхность. После нанесения уксуса становятся плотными ацетобельши. Раствором Люголя не окрашиваются
	Полипоидальная форма — характерна для стромы многослойного плоского, цилиндрического эпителия и зоны трансформации	Макроскопически выглядят как полиповидные образования, исходящие из поверхности эктоцервикса. Обычно имеют желтокоричневую окраску. Кольпоскопически определяются поверхностные сосуды. При нанесении уксуса становятся плотными, белыми. Раствором Люголя не окрашиваются
	Папиллярная форма — характерна исключительно для стромы цилиндрического эпителия	Ворсинки цилиндрического эпителия увеличиваются и приобретают бледную, белую окраску. При нанесении уксуса эти изменения усиливаются
Децидуальные полипы цервикального канала	Децидуальные изменения могут происходить в железистых полипах, существовавших до беременности, но чаще — в строме цервикального канала	Могут быть единичными или множественными, иметь форму зерна, боба или ежа, обычно бывают разноцветными, желтыми, розовыми, коричневыми или белыми. Это разнообразие цветов отражает сосудистые изменения, наличие небольших гематом или некрозов. При нанесении уксуса становятся плотными, белыми. Интересно, что при этом сосуды не исчезают. Раствором Люголя не окрашиваются

Кольпоскопические признаки, которые помогают дифференцировать децидуальную эктопию от рака.

- Фокусы децидуальной ткани могут локализоваться в зонах оригинального многослойного плоского эпителия, метапластического эпителия или цилиндрического эпителия и имеют четкую линию демаркации от оригинального многослойного плоского эпителия. Рак располагается внутри атипической зоны трансформации и окружен зонами дисплазии (CIN).

- Децидуальная эктопия обычно многофокусная, небольших размеров, в то время как рак обычно представляет собой солитарную опухоль с неровной папиллярной поверхностью.

- Капиллярный рисунок в очагах децидуоза может имитировать атипичные сосуды, характерные для рака, однако, в очагах децидуоза сосуды меньшего калибра, межкапиллярные расстояния небольшие, после нанесения уксусной кислоты сосуды децидуальной эктопии не исчезают, в отличие от сосудов рака.

- Пестрая окраска децидуальных изменений, более молодой возраст женщин, беременность и кровоточивость или некрозы свидетельствуют в пользу децидуоза. Однако при неуверенности в диагнозе всегда следует выполнять прицельную биопсию.

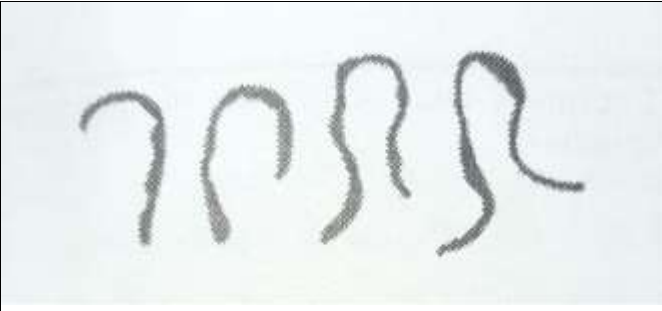

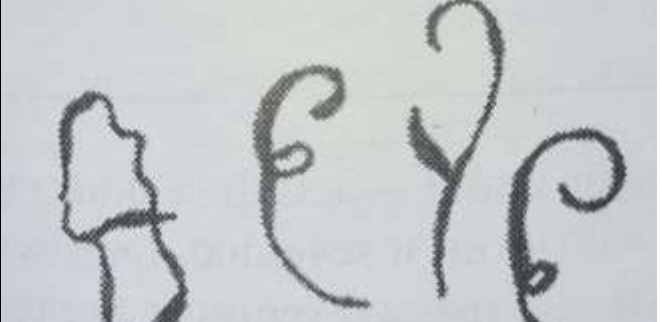
- Иногда децидуальные изменения и CIN/рак могут существовать одновременно.

Физиологические изменения шейки матки при беременности и их кольпоскопическое отражение

Физиологические изменения	Кольпоскопические изменения
Обилие цервикальной слизи Пролапс стенки влагалища Гипертрофия стромы	Затруднение визуализации
Выворот шейки (слизистой цервикального канала) Расширение наружного зева и цервикального канала	Улучшение визуализации (становятся доступны для осмотра ранее невизуализируемые участки эпителия, новый плоскоклеточно-цилиндрический стык) Улучшение условий для оценки эпителия

Наличие децидуальных изменений Увеличенный объем циркулирующей крови и сердечный выброс, расширение кровеносных сосудов Цианоз эпителия Активная незрелая метаплазия Отек и железистая гиперплазия	Затруднена оценка эпителия
Усиленная васкуляризация Наличие маточной беременности	Слизистая оболочка легко травмируется при исследовании. Забор материала для морфологического исследования осложняется кровотечением. Кюретаж цервикального канала противопоказан
Децидуальные изменения, незрелая метаплазия, железистая неоплазия	Дифференциальная диагностика затруднена

Атипические сосуды. Причина возникновения: воздействие, так называемого фактора опухолевого ангиогенеза

	Широкие сосуды в виде «шпилек для волос»
	Сосуды в виде «обрывков нитей»
	Сосуды в виде «усиков»

	<p>Причудливо ветвящиеся сосуды в виде «обрывков нитей»</p>
	<p>Сосуды в виде неправильно ветвящихся корней</p>
	<p>Сосуды в виде спиралей</p>
	<p>Сосуды в виде «запятых или голова-стиков»</p>
	<p>Неправильно ветвящиеся сосуды</p>

Лейкоплакия («белое пятно») шейки матки — клинический, термин, объединяющий различные по этиологии и течению процессы. Может возникать как ответ на воспаление, травму, хроническое раздражение эпителия инородным телом, папилломавирусную инфекцию, может быть признаком злокачественного процесса. При выявлении лейкоплакии обязательна биопсия.

Подходы к лечению зависят от основного заболевания, диагноз основывается на данных гистологического исследования.

Лейкоплакия

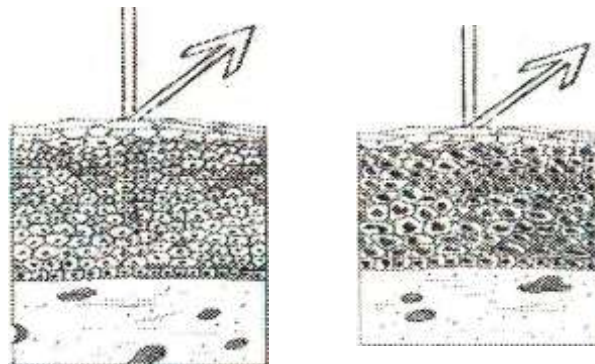
Причины возникновения

1. Аномальная продукция кератина вследствие

- воспаления
- вирусного поражения
- миеопластического процесса

2. Утолщение поверхностного эпителия в ответ на травму

Схематическое изображение



Мозаика и пунктация. Нежная пунктация представляет собой видимые верхушки петель тонких капилляров, ориентированных перпендикулярно поверхности эпителия. Калибр этих капилляров мал, располагаются они близко друг к другу, формируя картину мелких точек, расположенных в относительно правильном порядке. Нежная мозаика — отражение тонких капилляров, лежащих параллельно поверхности эпителия, на небольших расстояниях друг от друга, формирующих картины, напоминающие мозаику или. Нежная пунктация и мозаика могут сочетаться друг с другом. Обычно выявляются в зонах незрелой метаплазии или LSIL. Кольюскопически определяются при использовании зеленого фильтра. При нанесении раствора уксуса незрелый метапластический многослойный плоский эпителий или атипический эпителий LSIL приобретают белую окраску (становятся ацетобелыми), и капилляры, формирующие картину пунктации/мозаики, визуализируются как красные точки/линии на белом фоне.

Грубая пунктация и грубая мозаика формируются капиллярами, имеющими больший калибр и располагающимися на больших рас

стояниях. Чаще являются признаками HSIL или даже микроинвазивного рака. Грубая пунктация и мозаика могут сочетаться в одном поражении. Иногда эти картины накладываются друг на друга таким образом, что капиллярные петли оказываются в центре каждого «камешка». Такая картина называется «умбиликацией».

Мозаика и пунктация

Кольпоскопический феномен	Причина возникновения	Схематическое изображение
Нежная мозаика/ нежная пунктация	Повреждение эпителиальных капилляров вследствие: нормальной метапластической трансформации; пролиферативного эффекта, оказываемого на капилляры вирусом папилломы человека	
Грубая мозаика/ грубая пунктация	Повреждение эпителиальных капилляров вследствие: пролиферативного эффекта, оказываемого на капилляры вирусом папилломы человека; интраэпителиального давления, создаваемого растущей опухолью	

Ацетобелый эпителий — это термин, описывающий участки эпителия, которые становятся белыми через несколько секунд после аппликации 3—5% раствора уксусной кислоты. Эта реакция не уникальна для уксусной кислоты, она может быть вызвана растворами других органических кислот.

Это самый важный кольпоскопический признак и основной кольпоскопический критерий диагноза цервикальной неоплазии. Скорость появления после аппликации уксусной кислоты, интенсивность окраски, оттенок, яркость, длительность эффекта — коррелируют со степенью неопластических изменений. Аномальные сосудистые картины (пунктация, мозаика) и атипические сосуды имеют значение только в тех случаях, когда визуализируются в зонах ацетобелого эпителия.

Механизм действия уксусной кислоты точно не известен. Эта реакция не

уникальна для уксусной кислоты, она может быть вызвана растворами других органических кислот.

Предполагается, что после аппликации раствор проникает в толщу эпителия и взаимодействует с недифференцированными, незрелыми или неопластическими клетками. Их ядра содержат больше нуклеиновых кислот, клетки могут быть полиплоидными или анеуплоидными, включают дополнительное количество нуклеопротеинов в ядре и цитоплазме. Нуклеопротеины фиксируются уксусной кислотой, и клетка становится непрозрачной. В нормальном эпителии клетки относительно прозрачны, что допускает визуализацию сосудов подлежащей стромы. Розовый цвет эпителия обусловлен подлежащей васкуляризацией. Когда эпителий становится непрозрачным, цвет меняется с розового на белый из-за отражения света. Интенсивность белой окраски пропорциональна количеству нуклеопротеинов, подвергшихся преципитации.

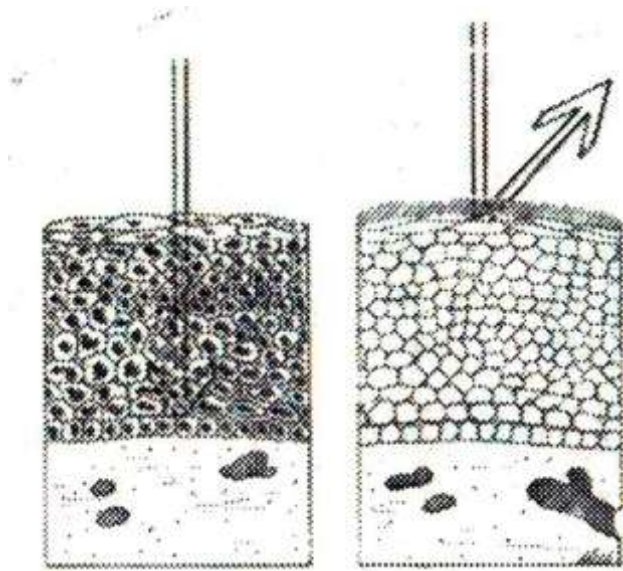


Рис. 9. Ацетобелый эпителий, схематическое изображение

Ацетобелый эпителий не строго патогномоничен для цервикальных неоплазий. Он характерен и для незрелой метаплазии, и для врожденной зоны трансформации, а также может проявляться в зонах воспаленного, поврежденного и регенерирующего эпителия.

Важнейшая задача врача, выполняющего кольпоскопическое исследование оценить кольпоскопическую картину и выбрать участки для выполнения прицельной биопсии из мест, соответствующих наиболее тяжелым гистологическим изменениям. Для решения этой задачи создано несколько систем кольпоскопических критериев, использование которых позволяет

соотнести кольпоскопические признаки с тяжестью неопластического поражения эпителия и получить максимально репрезентативный материал для гистологической диагностики.

Кольпоскопический индекс Reid

Кольпоскопический признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Края	Экзофитные кондиломы Зоны, имеющие микрокапиллярные контуры Изменения с четкими краями Края зубчатой, угловатой формы Сателлитные зоны и ацетобелая окраска дистальнее оригинального плоскоклеточно-цилиндрического стыка	Изменения правильной (округлой или полукруглой) формы, с гладкими, ровными краями	Неровные, телу шпатель и еся края Любые внутренние демаркации между зонами, различающиеся по кольпоскопическому рисунку
Цвет	Яркий, снежно-белый Зоны неяркого, полупрозрачного белого цвета	Промежуточные оттенки: яркий, но серо-белый	Тусклый, оранжевый, жемчужно-белый оттенок
Сосуды	Тонкие, едва формирующие рисунок	Нет поверхностных сосудов	Явные, формирующие пунктуацию или мозаику
Проба Шиллера	Любые изменения, получающие коричнево-махагоновую окраску Горчично-желтое окрашивание минимальных изменений (0 баллов по первым трем критериям)	Частичное окрашивание Крапчатое окрашивание	Горчично-желтое окрашивание серьезных изменений (3 и более баллов по первым трем критериям)

Оценка индекса Reid

0-2 балла	Норма или CIN 1
3-5 баллов	CTN 1 или CTN 2
6—8 баллов	CTN 2 или CIN 3

Система оценки кольпоскопического исследования Rubin и Varbo

Показатели	Цвет	Сосуды	Границы	Поверхность
Норма		Тонкие «Кружевные» Нормально ветвящиеся	Нормальная зона трансформации	Плоская Ровная
CIN 1 HPV/ слабая дисплазия	Белый Ярко белый Снежно белый	Отсутствуют Тонкая мозаика Тонкая пунктуация	Диффузные «Перистые» Хлопьевидные Географические	Плоская Микроапиллярная Макроапиллярная
CTN 2	Ярко серый Белый	Отсутствуют Мозаика Пунктуация	Четко очерчен- ные	Плоская Слегка возвышаю- щаяся
CIN 3	Тускло белый Перламу трово- белый	Отсутствуют Мозаика Пунктуация С увеличен- ным рассто- янием между капиллярами	Отчетливые Очерченные Прямые Неизогнутые Наличие внутренних границ	Возвышающиеся
Микро- инвазия Инвазия	Красный Желтый Тускло серый	Атипичные Хаотичные Причудливые	Четко очерчен- ные Шелушащиеся Внутренние границы	Узловатая Изъязвленная Некротизирован ная Экзофитная

Кольпоскопические признаки, позволяющие предположить наличие инвазивного плоскоклеточного рака

- Желтый, дистрофический, хрупкий эпителий, в частности, с контактным кровотечением.
- Поверхностные изъязвления или истинные эрозии.
- Неровный контур поверхности.
- Атипичные кровеносные сосуды (грубые, расширенные, причудливой формы, с неровными контурами, недихотомическим ветвлением или длинные, неветвящиеся).
- Чрезвычайно грубые аномальные сосудистые картины (мозаика, пунктуация), с особенно широкими и неравными расстояниями между капиллярами и вдавлениями.
- Большие, сложные изменения (индекс Рейда более 6), занимающие 3 или 4 квадранта шейки матки.
- Изменения высокой градации, распространяющиеся на цервикальный канал более чем на 5 мм или за пределы видения с помощью ‘ кольпоскопа.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Характеристика профилактических вакцин против ВПЧ

	А504-адьювантная бивалентная ВПЧ вакцина	Квадривалентная ВПЧ вакцина	Девятивалентная ВПЧ вакцина
Антиген	Вирусоподобные частицы ВПЧ 16 и 18	Вирусоподобные частицы ВПЧ 16, 18, 6 и 11	Вирусоподобные частицы ВПЧ 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58
Адьювант	AS04 (А1(ОН), МРТ,)	ААHS	АА1IS
Экспрессионная система	Бакуловиральная экспрессионная система	Дрожжи	Дрожжи
Введение	0, 1 и 6 месяцев внутримышечная инъекция	0, 2 и 6 месяцев внутримышечная инъекция	0, 2 и 6 месяцев внутримышечная инъекция
Показания	Девочки женщины 9—45 лет	Девочки, женщины 9—45 лет, мальчики, мужчины 9—26 лет	Девочки, женщины 9—45 лет, мальчики, мужчины 9—26 лет

Вакцинация против ВПЧ в Российской Федерации в настоящее время не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается за счет средств ФОМС и может быть проведена за счет личных средств граждан или иных средств, предусмотренных законодательством РФ.

Прогнозируемое сокращение числа случаев заболеваний, ассоциированных 16 и 18 серотипами ВПЧ, после внедрения вакцинации

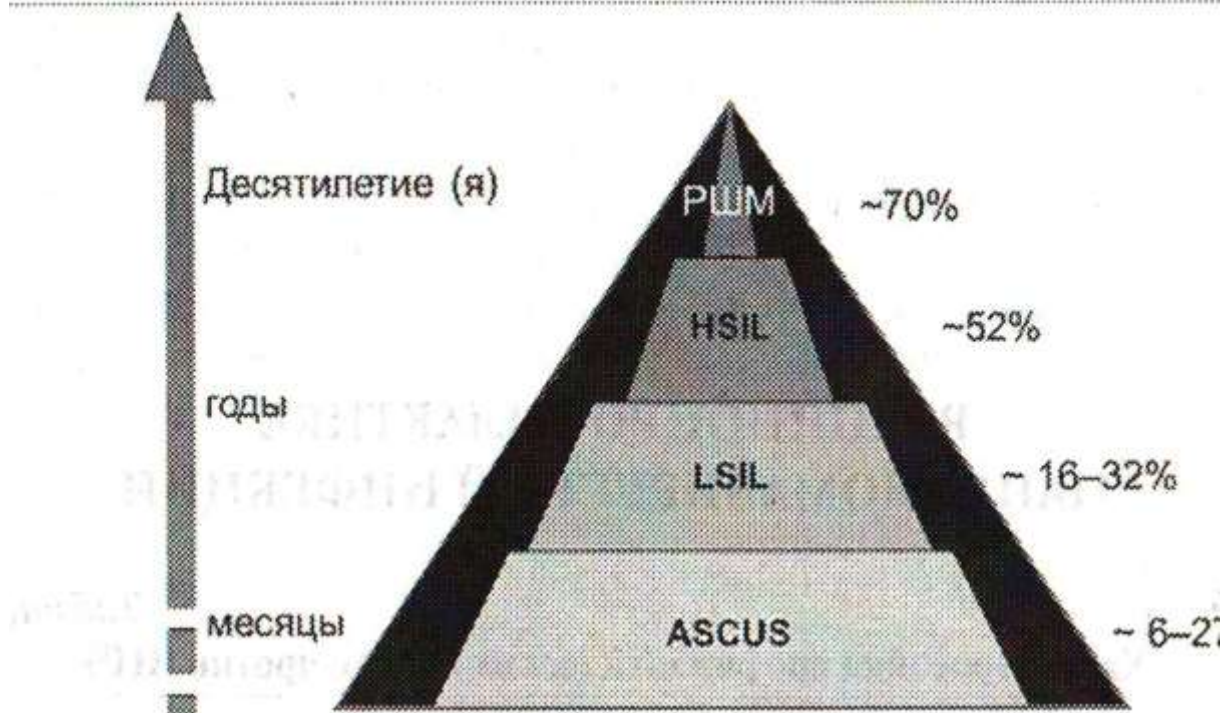


Рис. 10. Прогнозируемое сокращение числа случаев заболеваний, ассоциированных с 16 и 18 серотипами ВПЧ, после внедрения вакцинации

Вопросы, часто задаваемые по поводу вакцинации против ВПЧ, и ответы на них

Обладают ли вакцины (Гардасил, Церварикс) лечебным эффектом?	Нет, они разработаны как профилактические вакцины, не обладают лечебным эффектом и не предназначены для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Зарегистрированных лечебных вакцин против ВПЧ на сегодняшний день нет. Однако разработка и исследование таких вакцин активно проводится в настоящее время
Зачем нужна вакцинация, если пациентка регулярно проходит цитологическое исследование?	Внедрение в широкую практику цитологического исследования цервикальных мазков позволило значительно снизить заболеваемость раком шейки матки и смертность от данной патологии. Однако, как и любые лабораторные методы, цитологическое исследование имеет свои ограничения. Чем это объясняется? Мазки могут не содержать доступных для визуализации плоских клеток из зоны трансформации, клетки могут быть неадекватно перенесены на предметное стекло или не распределены равномерно на его поверхности, что приводит к образованию групп клеток, примесь загрязняющих

	<p>сред, таких как кровь, бактерии, дрожжевые грибы, значительно снижает возможность определения патологических клеток в образце, в ряде случаев предраковые и раковые клетки могут не быть адекватно сняты с поверхности поражения и не попасть в исследуемый образец, патологические клетки могут быть не замечены среди преобладающего количества нормальных клеток. Чувствительность цитологического теста варьирует, по данным разных исследований, от 11 до 90% (среднее значение чувствительности — около 55%), что недостаточно не только для диагностического, но и для скринингового теста. Следовательно, даже регулярные цитологические исследования не гарантируют 100% выявления предрака и рака шейки матки</p>
<p>Какова длительность защитного действия вакцины?</p>	<p>На начальных этапах любой новой программы вакцинации длительность противного действия вакцины непредсказуема. Однако профилактические вакцины от ВИЧ генерируют выраженную иммунологическую память — маркер длительной защиты. По данным исследований, на сегодняшний день можно считать доказанным, что вакцинация защищает пациента не менее 10 лет</p>
<p>Могут ли вакцинированные пациентки прекратить участие в скрининге?</p>	<p>Скрининг и вакцинация — взаимодополняющие стратегии. Вакцинированные женщины должны продолжать скрининг, поскольку:</p> <ul style="list-style-type: none"> сохраняется риск инфицирования «невакцинированными» типами HPV; возможно инфицирование HPV 16 и/или 18 до введения вакцины; точная длительность протективного действия вакцины на сегодняшний день неизвестна
<p>Может ли иммунный ответ на вакцинацию быть измерен?</p>	<p>Определение уровня антител после вакцинации демонстрирует только наличие иммунного ответа, но не его эффективность. Реактивы для данных серологических исследований не стандартизованы. Сравнительные исследования не проводились. Корреляции уровня антител с выраженностью защитного действия не установлены</p>

<p>Нужно ли вакцинироваться, если инфицирование ВПЧ уже произошло?</p>	<p>Вакцины не обеспечивает защиту против заболеваний, вызванных входящими и не входящими в состав вакцины типами ВПЧ, которыми пациент инфицирован к моменту начала вакцинации. Однако результаты исследований продемонстрировали, что число пациентов, инфицированных одновременно всеми вакцинными штаммами ВПЧ, в популяции достаточно мало</p>
<p>Нужно ли вакцинировать партнеров (мужчин)?</p>	<p>Результаты исследований подтверждают положительный эффект вакцинации лиц мужского пола</p>
<p>Нужна ли вакцинация, если уже есть клинические проявления ВПЧ (CIN 1, 2, 3 Ca in situ и пр.)?</p>	<p>В первую очередь необходимо провести лечение имеющейся патологии. Вакцинация также будет полезна, так как пациентка получит защиту от тех вакцинных штаммов ВПЧ, которыми она не была инфицирована, и тех, элиминации которых удалось достигнуть в результате лечения. (Среди женщин, лечение которых — деструкция или эксцизия пораженных участков — считалось успешным, более 80% имели отрицательный тест на ВПЧ после лечения)</p>
<p>Оказывает ли вакцинация от ВПЧ-инфекции неблагоприятный эффект на течение беременности и развитие плода?</p>	<p>Нет. Анализ данных, касающихся пациенток, которым вакцина была введена во время беременности, не выявил увеличения в этой группе неблагоприятных исходов беременности или числа детей с пороками развития по сравнению с группой плацебо или общей популяцией. Однако в связи с небольшим количеством данных о безопасности препарата и отсутствием специальных исследований по этому поводу, назначение профилактических вакцин от ВПЧ при беременности противопоказано</p>
<p>Защищает ли презерватив от ВПЧ?</p>	<p>Нет. Данные исследований говорят о том, что латексный презерватив является преградой для проникновения частиц размера ВПЧ, однако презерватив не снижает риск передачи ВПЧ. Дело в том, что заражение ВПЧ происходит контактным путем («кожа—кожа»). Несмотря на то, что ВПЧ главным образом локализуется на участках полового члена, закрываемых презервативом, вирус может присутствовать на других, незащищенных участках, таких как мошонка, паховая область, основание пениса и задний проход. У женщин ВПЧ обнаруживается за пределами вульвы, и эти участки могут контактировать с кожей мужских гениталий даже при использовании партнером презерватива, поэтому даже постоянное и правильное использование презерватива не дает полной защиты от заражения. Однако и у женщин, и у мужчин использование презерватива снижает риск заражения генитальным герпесом и хламидиозом, которые являются факторами при развитии рака шейки матки</p>

<p>Зачем вакцинировать (девочку/ мальчика) с 9 лет? Это слишком рано?</p>	<p>В связи с тем, что первые 5 лет после начала половой жизни относятся к годам максимального риска развития ВПЧ-инфекции, наилучшим временем для вакцинации представляется время до сексуального дебюта и потенциального контакта с ВПЧ</p>
<p>Эффективна ли вакцинация если женщина уже вступила в сексуальные отношения?</p>	<p>Вакцина будет защищать такую реципиентку от заражения вакцинными штаммами ВПЧ, которыми она не успела инфицироваться до момента вакцинации. Кроме того, у большинства молодых женщин (до 30 лет) ВПЧ инфекция носит транзиторный характер, т.е. вероятность спонтанной элиминации вируса очень высока. В случае элиминации вируса вакцинированная женщина будет иметь защиту от повторного заражения</p>
<p>Будет ли полезной вакцинация для женщин старше 26 лет?</p>	<p>В клиническом исследовании доказано, что применение профилактических вакцин против ВПЧ у женщин в группе 24—45 лет сокращает частоту случаев персистирующей инфекции и развития заболеваний, вызываемых вакцинными штаммами ВПЧ</p>
<p>Какие последствия для здоровья могут возникнуть после вакцинации?</p>	<p>Наиболее распространенной нежелательной реакцией была головная боль. Распространенными нежелательными реакциями, наблюдавшимися у реципиентов вакцин против ВПЧ с частотой как минимум 1,0% и большей, чем на плацебо, были лихорадка, тошнота, головокружение, а в месте инъекции — боль, отек, эритема, зуд и гематома. Кроме того, имеются сообщения о наблюдавшихся после вакцинации обмороках, иногда приводящих к падениям и травмам, поэтому после вакцинации рекомендуется наблюдение в течение 15 минут</p>
<p>Можно ли заразиться вирусом ВПЧ через вакцинацию?</p>	<p>Вирусоподобные частицы, входящие в состав вакцины, содержат белок L1 и представляют собой пустые оболочки вирусных частиц, которые могут вызывать защитную активацию иммунитета. Эти вирусоподобные частицы не содержат вирусную ДНК, и поэтому не способны инфицировать клетки или распространяться на близлежащие клетки. Так же вирусоподобные частицы, в отличие от полноценного вируса папилломы человека, не содержат ВПЧ-гены E6 или E7, и, соответственно, не обладают когенностью и не могут вызывать интраэпителиальные неоплазии, рак шейки матки, вульвы, влагалища, а также образование аногенитальных бородавок</p>

<p>Требуется ли обследование на ВПЧ перед вакцинацией?</p>	<p>Нет. Результаты исследований продемонстрировали, что число пациентов, инфицированных одновременно всеми вакцинными штаммами ВПЧ, в популяции очень мало</p>
<p>Возможно ли, что вследствие элиминации вакцинных штаммов HPV, произойдет их замещение другими онкогенными типами HPV?</p>	<p>HPV — генетически стабильные вирусы, которые сосуществуют с хозяевами-макроорганизмами в течение многих миллионов лет. Нет доказательств меж-типовой конкуренции. В соответствии с современными представлениями об этих вирусах и их биологическом поведении, вероятность того, что иммунологическая селекция приведет к появлению новых вариантов HPV, крайне низка</p>

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Линия Харта — это:

- а) верхняя (горизонтальная) линия роста лобковых волос;
- б) место соединения многослойного плоского неороговевающего эпителия и многослойного плоского ороговевающего эпителия;
- в) генитально-бедренная складка;
- г) место перехода многослойного плоского ороговевающего эпителия, содержащего волосяные фолликулы, в многослойный плоский ороговевающий эпителий, не имеющий волосяных фолликулов.

2. Болезнь Бехчета — это:

- а) воспаление в области преддверия, вызванное стрептококковой инфекцией;
- б) системный васкулит;
- в) вариант экзематозного поражения вульвы;
- г) злокачественное новообразование.

3. Лихенификация — это:

- а) тонкая, линейной формы эрозия;
- б) большое (>1,5 см) возвышающееся и пальпируемое образование в толще кожи или подкожно, которое может быть кистозным или солидным;
- в) утолщение эпидермиса и усиление кожного рисунка;
- г) процесс появления в эпителии атипичных клеток.

4. Гистологические картины гомогенизации/склероза дермы характерны для:

- а) склерозирующего лишая;
- б) болезни Крона;
- в) синдрома Мелькерсона— Розенталя;
- г) плазма-клеточного вульвита.

5. Гистологически простой хронический лишай характеризуется:

- а) картиной гомогенизации/склероза дермы;
- б) картиной акантоза;
- в) картиной акантолиза;
- г) картиной грануломатоза.

6. Спонгиоз — это:

- а) процесс появления атипических клеток в базальном слое эпидермиса;
- б) межклеточный отек в эпидермальном слое, приводящий к увеличению пространства между клетками;
- в) повреждение кровеносных сосудов в местах воспаления дермы;
- г) увеличение числа эпителиальных клеток (кератиноцитов), приводящее к утолщению эпидермиса.

7. О развитии злокачественной меланомы следует думать при следующих изменениях невуса:

- а) быстрый рост, увеличение плотности;
- б) изменение пигментации, появление гиперемии вокруг невуса;
- в) изъязвление с образованием корочки, легкая кровоточивость;
- г) во всех вышеперечисленных случаях.

8. К факторам риска рака вульвы не относится:

- а) инфицирование папилломавирусом человека (HPV);
- б) молодой возраст;
- в) склерозирующий лишай;
- г) интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN).

9. Обследование перед началом лечения болезни Педжета должно включать:

- а) колоноскопию;
- б) УЗИ органов малого таза и брюшной полости;
- в) маммографию;
- г) все вышеперечисленное.

10. Самым частым гистологическим типом рака вульвы является:

- а) меланома;
- б) базалиома;
- в) плоскоклеточная карцинома;
- г) аденокарцинома.

11. У пациентки 35 лет при плановом профилактическом цитологическом обследовании в мазке с шейки матки выявлены атипические клетки неясного значения (ASC-US). Что следует сделать?

- а) повторить цитологическое исследование через 3—6 месяцев;
- б) направить пациентку на кольпоскопию/биопсию шейки матки;
- в) выполнить лазерную абляцию шейки матки;
- г) верно а и б.

12. У пациентки 37 лет при профилактическом цитологическом обследовании в мазке выявлены атипические клетки неясного значения (ASC-US). Повторный мазок, выполненный через 3 месяца, так же позитивен в отношении атипии (ASC-US). Что следует сделать?

- а) направить пациентку на кольпоскопию/биопсию шейки матки;
- б) выполнить эксцизию шейки матки;
- в) повторить цитологическое исследование через 3—6 месяцев;
- г) выполнить обследование на хламидиоз и трихомониаз.

У пациентки 23 лет при профилактическом цитологическом обследовании в мазках выявлены атипические клетки ASC-H. Что следует сделать?

- а) выполнить конизацию шейки матки;
- б) направить пациентку на кольпоскопию/биопсию шейки матки;
- в) повторить цитологическое исследование через 6 месяцев;
- г) провести 2 курса терапии индукторами интерферона, после чего повторить цитологическое исследование.

13. У пациентки 20 лет, ранее вакцинированной «гардасилом», при плановом профилактическом цитологическом обследовании выявлены LSIL. Что следует сделать?

- а) повторить цитологическое исследование через 3—6 месяцев;
- б) направить пациентку на кольпоскопию/биопсию шейки матки;

в) верно а и б;

г) пациентка может быть исключена из скрининговой программы, так как вакцинация гарантирует защиту от развития SIL. Результаты мазка можно с уверенностью интерпретировать как ложноположительные.

14. У пациентки 45 лет при скрининговом цитологическом обследовании в мазках выявлены атипические железистые клетки (AGS). При кольпоскопии/прицельной биопсии и кюретаже цервикального канала патологических, в том числе гистологических, изменений не выявлено. Что следует сделать?

а) повторить цитологическое исследование чрез 3-6 месяцев;

б) выполнить исследования, направленные на оценку состояния эндометрия, состояния маточных труб и яичников;

в) выполнить конизацию шейки матки;

г) выполнить расширенную гистерэктомию.

У пациентки 38 лет имеется гистологически верифицированная CIN1, персистирующая более 18 месяцев. Кольпоскопически определяется зона трансформации 3-го типа, с участками плоского тонкого ацетобелого эпителия, распространяющегося вглубь цервикального канала. Что следует делать?

а) выполнить простую гистерэктомию;

б) выполнить эксцизию шейки матки 1 -го типа;

в) выполнить эксцизию шейки матки 3-го типа;

г) провести курс лечения рекомбинантными интерферонами (В/В), после чего повторно выполнить кольпоскопию/прицельную биопсию.

15. У пациентки 45 лет при скрининговом цитологическом обследовании мазках выявлены атипические железистые клетки (AGS). Что следует сделать?

а) повторить цитологическое исследование чрез 3—6 месяцев;

б) выполнить кольпоскопию/биопсию шейки матки и кюретаж эндоцервикса, эндометрия;

в) выполнить конизацию шейки матки;

г) выполнить простую гистерэктомию.

16. У пациентки 35 лет имеется цитологически и гистологически верифицированная CIN1, персистирующая в течение двух лет. Кольпоскопически выявлено: зона трансформации 1-го типа, в пределах зоны трансформации имеются участки нежной мозаики и пунктации (визуализируются полностью, расположены в пределах эктоцервикса). Данных за наличие аденогенных изменений и инвазии нет. Что следует сделать?

- а) выполнить эксцизию шейки матки 3-го типа;
- б) выполнить аблацию шейки матки;
- в) выполнить гистерэктомию;
- г) продолжить наблюдение с цитологическим контролем 1 раз в 6 месяцев.

17. У пациентки 36 лет при цитологическом скрининге выявлены изменения, соответствующие HSIL. Кольпоскопически определяется зона трансформации 1-го типа, с участками ацетобелого эпителия, полностью визуализирующегося, не распространяющегося на цервикальный канал. Выполнена прицельная биопсия шейки матки (4 точки). Гистологический диагноз: CIN1. Что следует делать?

- а) выполнить простую гистерэктомию;
- б) выполнить эксцизию шейки матки 1-го типа;
- в) выполнить лазерную аблацию шейки матки;
- г) провести курс лечения рекомбинантными интерферонами (В/В), после чего повторно выполнить кольпоскопию/прицельную биопсию.

18. У пациентки двадцати лет при плановом профилактическом цитологическом обследовании в мазке выявлены LSIL. Что следует сделать?

- а) повторить цитологическое исследование через 3-6 месяцев;
- б) направить пациентку на кольпоскопию/биопсию шейки матки;
- в) верно а и б;
- г) выполнить радиоволновую петлевую эксцизию 1-го типа.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1-б	11-г
2-б	12-а
3-в	13-б
4-а	14-в
5-б	15-б
6-б	16-в
7-г	17-б
8-б	18-б
9-г	19-б
10-в	20-в

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Апгар Б.С., Броцман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпо-скопия. Иллюстрированное руководство / пер. с англ, под общ. ред. В.Н. Прилепской. М.: Практическая медицина, 2012. С. 250-330.
2. Бланк М., Макай М., Брауде П. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 260 с.
3. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1008 с.
4. Злокачественные новообразования влагалища. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ: [Сайт]. URL: [http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ schema/784](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/784) (дата обращения: 23.09.2020).
5. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. М.: БИНОМ, 2009. 544 с.
6. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ: [Сайт]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ schema/766> (дата обращения: 23.02.2020).
7. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» [Электронный ресурс] // Техноэксперт: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: [Сайт]. URL: <http://docs.cntd.ru/ document/557697620> (дата обращения 24.02.2020).
8. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н) [Электронный ресурс] // Министерство Здравоохранения Российской Федерации: [Сайт]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinsk-oy-pomoschi-po-profilyu->

akusherstvo-i-ginekologiya-za-isklyucheniem- ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy (дата обращения 24.02.2020).

9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.

10. Сингер А., Хан А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение / пер. с англ. ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 312 с.

11. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Скормонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник / пер. с англ. М.: Практика, 2007. 1269 с.

12. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2014. С. 579—589.

13. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Л.Х. Собинина и др.; пер. с англ, и науч. ред. А.И. Щеголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. М.: Логосфера, 2011. С. 177—190.

14. Berek and Hacker's gynecologic oncology / J.S. Berek, N.F. Hacker, eds. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 536-575.

15. Bornstein J., Bentley J., Bosze P., Girardi F., Haefner H., Menton V., Perrotta M., Prendiville W., Russell P., Sideri M., Strander B., Tatti S., Wolker P. 2011. Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical pathology and Colposcopy // *Obstet. Gynecology*. 2012. No 120(1). P. 166-172.

16. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K., Stockdale C., Preti M., Bohl TG., Reutter J. For the ISSVD Terminology Committee.

The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions // *Obstet. Gynecology*. 2016. No 127. P. 264—268.

17. Herfs M., Vargas S., Yamamoto Y., Howitt B., Nucci M., Hornick J., McKeon F., Xian W., Crum C. A novel blueprint for «top down» differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia // *J. Pathol*. 2013. No 229 (3). P. 460-468.

18. Lynch P.J., Moyal-Barracco M., Bogliatto F., Micheletti L., Scurry J. 2006. ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic, subsets and their clinical correlates // *J. Reprod. Med*. 2007. No 52. P. 3—9.

19. Micheletti L., Bogliatto F., Lynch P.J. Vulvoscopy: review of a diagnostic approach requiring clarification// J. Reprod. Med. 2008. No 53. P. 179-182.
20. Modern Colposcopy / E.J. Mayeaux Jr., J.T. Cox, eds. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 714 p.
21. The Cervix / J. Jordan, A. Singer, eds. 2nded. Wiley, 2006. 680 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ. ПОЛЕЗНЫЕ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

1. Американская ассоциация по патологии шейки матки и коль- поскопии: <http://www.asccp.org>.
2. Европейская федерация по кольпоскопии: <https://efcolposcopy.eu>.
3. Европейская школа по изучению заболеваний вульвы: <http://ecsvd.eu>.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации http://cr.rosminzdrav.ru/chn_recomend.html.
5. Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии: <http://ifcpc.org>.
6. Международное общество по изучению заболеваний вульвы: <https://www.issvd.org>.
7. Общество по изучению заболеваний вульвы Великобритании: <http://bssvd.org>.
8. Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии: <http://ragin-std.ru>.
9. Стандарты специализированной медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi>.