

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского
Факультет усовершенствования врачей
Кафедра акушерства и гинекологии


Декан ГБУЗ ФУВ МОНИКИ
Факультет
им. М.Ф. Владимирского
Профессор Б.В. Агафонов
ПРОТОКОЛ № 1 ОТ 24.03 2015

**Цервикальные интраэпителиальные неоплазии
(диагностика, лечение, профилактика)**

Учебное пособие

Москва
2015

Учебное пособие посвящено проблеме предраковых заболеваний шейки матки. Описаны этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные кольпоскопические и цитологические классификации, современные методы лечения предрака шейки матки и возможности профилактики рака шейки матки.

Все рекомендации основаны на литературных данных, а также на результатах научных исследований и клиническом опыте сотрудников ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Учебное пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, акушерских и гинекологических стационаров, врачей дермато-венерологов, онкологов, клинических ординаторов, аспирантов, интернов и студентов медицинских вузов.

Коллектив авторов

Краснопольский

Владислав Иванович

Директор ГБУЗ МО «МОНИИАГ»,
Академик РАН, профессор,
заслуженный врач РФ

Логотова Лидия Сергеевна

Заместитель директора по науке ГБУЗ МО
«МОНИИАГ», доктор медицинских наук,
профессор

Зароченцева Нина Викторовна

Ведущий научный сотрудник отделения
гинекологической эндокринологии ГБУЗ
МО «МОНИИАГ»,
доктор медицинских наук

Джиджихия

Лела Константиновна

Сотрудник отделения ЦПС ГБУЗ МО
«МОНИИАГ»,
кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Озолия

Людмила Анатольевна

профессор кафедры акушерства и
гинекологии лечебного факультета ГБОУ
ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук

Дуб Надежда Валентина

профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ,
кандидат медицинских наук

НАБЛЮДЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ – ЭТО ПРЕРОГАТИВА ВРАЧЕЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ЖЕНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, первое место по сокращению лет жизни женщины и четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Важно отметить, что в последние годы в РФ обозначился рост заболеваемости раком шейки матки у женщин в возрастной группе до 29 лет.

Ежегодно РШМ диагностируется у 530 000 женщин. Каждые 2 минуты в мире одна женщина умирает от РШМ, в среднем в год от РШМ погибает 275,000 женщин (данные GLOBOCAN 2008).

В России РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований женщин до 45 лет и 1-е – по количеству потерянных лет. В 2010 году заболеваемость раком шейки матки составила 13,71 на 100 тыс. человек, а смертность – 5,12 на 100 тыс. человек. В 2009 г. в России количество женщин, заболевших РШМ, составило 14 351, погибло 6187 пациенток. За последние 10 лет среднегодовой темп прироста стандартизованного показателя заболеваемости цервикальным раком составил 1,95 %.

За последние 12 лет в Московской области наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 7,9 в 2002 году до 21,1 на 100 000 женского населения. В 2014 году в Московской области было выявлено 799 случаев РШМ. Стоит отметить, что 12,3 % заболевших женщин умерло от РШМ на 1-м году наблюдения. Смертность от рака шейки матки в МО, к сожалению, также выросла, так в 2007 году она составила 4,7 на 100 000 тысяч женщин, а в 2014 году – уже 7,3 на 100 000 женщин.

К предраковым заболеваниям шейки матки относят дисплазии эпителия (ЦИН), предшествующие инвазивному раку шейки матки. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии ЦИН, характеризуются нарушением дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гисто-структуры [17, 46, 65].

По данным ВОЗ «дисплазия – это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы».

Распространенность в мире ЦИН I степени по данным ВОЗ составляет 30 млн. случаев, а ЦИН II–III степени – 10 млн. [20, 33]. Наиболее часто диагностируют ЦИН II степени, частота перехода ЦИН в карциному *in situ* (CIS) варьирует от 40 до 64 %.

Классификации заболеваний шейки матки.

Наиболее полно морфологическая характеристика патологии шейки матки представлена в гистологической классификации опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994):

Плоскоклеточные новообразования: папиллома; остроко-нечная кондилома с морфологическими признаками папиллома-вирусной инфекции; плоскоклеточная метаплазия; метаплазия переходно-клеточного типа; плоскоклеточная атипия, состоящая в увеличении ядер, появляющаяся при цервиците и репаративном процессе.

Однако наименование «атипия» по мнению Н.И. Кондрикова (2003) применительно к репаративным процессам в эпителии, не связанном с канцерогенезом, не совсем удачно [8, 21, 24].

Диспластические изменения и преинвазивная карцинома шейки матки, обозначенные в зарубежной литературе как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН), объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamous intraepithelial neoplasia SIL). ЦИН I соответствует слабой дисплазии, ЦИН II – умеренной, ЦИН III – тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме. ЦИН I используют также для обозначения плоской кондиломы, вызванной ПВИ.

Термин лейкоплакия с атипией заменяет ЦИН с кератинизацией. Среди плоскоклеточных карцином выделяют ороговевающую, неороговевающую, веррукозную, бородавчатую (кондиломатозную) с признаками ПВИ, папиллярную, а также лимфоэпителиомоподобную карциному.

Железистые поражения шейки матки: полип слизистой шеечного канала; мюллера папиллома; атипия эндоцервикса; железистая гиперплазия; аденокарцинома *in situ*.

Мезенхимальными стромальными опухолями шейки матки являются лейомиома, леомиосаркома, эндоцервикальная стромальная саркома, ботриоидная саркома, эндометриальная стромальная саркома, альвеолярная саркома и другие опухоли.

К опухолеподобным состояниям относят кисты шейки матки, железистая гиперплазия, кистозная гиперплазия, микрожелезистая гиперплазия, разнообразные метаплазии (мерцательноклеточная, кишечноклеточная, эпидермальная), эндометриоз, эктопическая децидуа, стромальный полип (ботриоидная псевдосаркома), послеоперационный веретенноклеточный узелок, травматическая неврома и другие.

Однако в данной классификации отсутствуют указания на воспалительные процессы в шейки матки.

В Международной статистической классификации болезней (МКБ), X пересмотра (1992), патология шейки матки представлена следующим образом:

72. Воспалительная болезнь шейки матки.

Цервицит, Экзоцервицит, Эндоцервицит

80.8 Эндометриоз

84.1 Полип цервикального канала

86. Эрозия и эктропион шейки матки

Декубитальная трофическая язва, выворот шейки матки

87. Дисплазия шейки матки Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН)

87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки – ЦИН I

87.1 Умеренная дисплазия – ЦИН II

87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках – ЦИН III

- 88.0 Лейкоплакия шейки матки
- 88.1 Старые разрывы шейки матки. Спайки шейки матки
- 88.2 Стриктура и стеноз шейки матки
- 88.3 Недостаточность шейки матки ИЦН
- 88.4 Гипертрофическое удлинение шейки матки
- 88.8 Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки
- 88.9 Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная
В 97. Кондилома (экзо- эндофитный рост)
Ретенционные кисты
- 81.2 Выпадение шейки матки
- Q.51 Аномалии развития и деформации

Классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий (С.И. Роговская, 2005).

- 1. Клинические формы** (видимые невооруженным глазом)
 - Экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные и др.)
 - Симптоматические ЦИН.

- 2. Субклинические формы** (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
 - Плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
 - Малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - Инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
 - Кондиломатозный цервицит и вагинит.

- 3. Латентные формы** (отсутствие клинических, морфологических и гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).

- 4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН)** плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) и рак шейки матки:

- ЦИН I – слабая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- ЦИН II – умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них.
- ЦИН III – тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* с койлоцитозом, дискератозом или без них.
- микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.

Примечание: вестибулярный папилломатоз или мелкие папилломовидные образования преддверия влагалища следует рассматривать как собирательное понятие, включающее в большинстве случаев плоскоклеточные микропапилломы (псевдокондиломы), не имеющие признаков ПВИ, и, реже, мелкие экзофитные кондиломы.

Этиология

В настоящее время доказана вирусная этиология РШМ. Доказано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает развитие онкологических заболеваний различной локализации (табл. 1).

В 2008 г. Гаральду цур Хаузену из Немецкого центра исследования рака в Гейдельберге Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки [38, 42, 53, 66]. Однако впервые изложил теорию появления опухолевого роста, в которой, по его мнению, огромная роль принадлежала вирусам, российский ученый Л.А. Зильбер в 1935 г. [21, 33].

Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных и социально значимых инфекций, передающихся половым путем, способных вызывать рак аногенитальной области.

ВПЧ вызывает такие заболевания, как плоскоклеточный рак шейки матки, аденокарцинома шейки матки, рак вульвы и влагалища, полового члена и ануса; рак головы и шеи, аногенитальные кондиломы, а также рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани.

Эпидемиологическая классификация ВПЧ

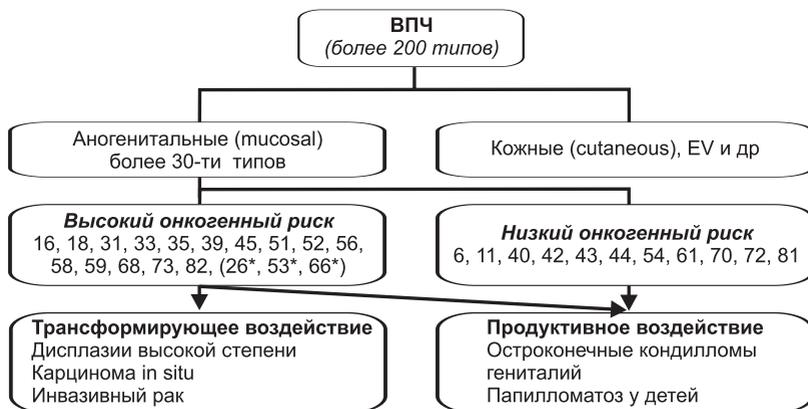


Рис. 1

Ежегодно выявляемость и заболеваемость ПВИ во всем мире увеличивается.

По данным ВОЗ ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 миллионов случаев ПВИ. Более 660 млн. людей на планете инфицированы ВПЧ. [49]. Известно около 200 типов ВПЧ. Современная медицина описывает более 70 разновидностей ВПЧ, вызывающих различные заболевания кожи или слизистых оболочек у человека (см. рис. 2).

В зависимости от степени онкогенного риска ВПЧ делятся на группы:

- ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43, 44 и др.);
- ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 48, 51, 52, 58, 56, 59, 68).

Типы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек (Villiers E.M., 1989)

Таблица 1

<i>Клинические проявления</i>	<i>ВПЧ типы</i>
Кожные поражения	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4

Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых гениталии	
Condylomata accuminata	6, 11, 42–44, 54
Некондилломатозные поражения	43, 51, 52, 55, 56, 57–59, 61, 64, 67–70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Поражения слизистых оболочек не гениталий	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2,6, 11, 16, 18, 30

Среди всех случаев РШМ 70–80 % составляет плоскоклеточный рак, а 10–25 % – аденокарцинома. Наиболее распространенные генотипы ВПЧ в этиологии РШМ – 16, 18, 45, 31 и 33-й.

Аденокарцинома происходит из железистого эпителия эндцервикса [49, 56], диагностируется у 30 % женщин младше 35 лет и характеризуется сложностью диагностики и большим риском раннего метастазирования [48, 51]. Исследования Международной ассоциации по биологическому изучению РШМ (IBSCC) показали, что ВПЧ, преимущественно 16 и 18 типов, содержится в 97 % образцов РШМ.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к подгруппе А семейства Papoviridae, поражающей человека, крупный рогатый скот и птиц. Мелкий ДНК-содержащий вирус, особенностью которого является пролиферативное влияние на эпителиоциты кожи, слизистых оболочек гениталий и других органов (гортань, бронхи, ротовая полость, глаза). Вирус не имеет внешней оболочки. Геном вируса представлен двуспиральной, кольцевидно скрученной ДНК.

В процессе репликационного цикла он экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки контролируют репликацию, транскрипцию и клеточную трансформацию, в частности, за онкогенные свойства вируса ответственны онкобелки E-6 и E-7.

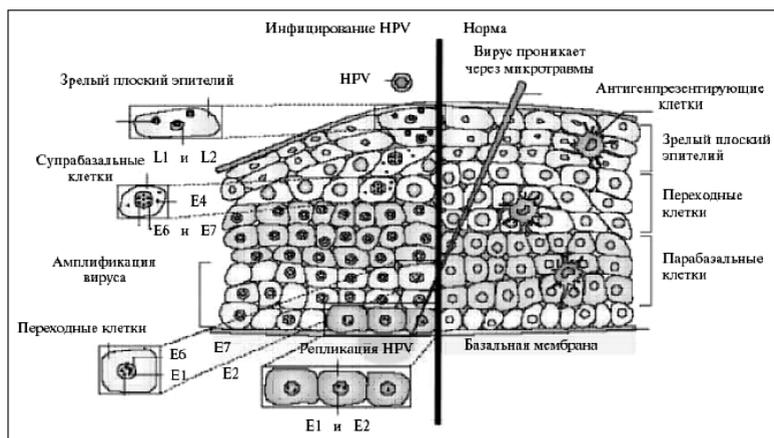


Рис. 2. Путь развития ВПЧ в шейке матки (Frazer H., 2004)

Поздние гены кодируют структурные белки вириона. Гены E-6 и E-7 всегда выявляются в опухолевых клетках, зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утрачены в процессе его длительной персистенции в организме.

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия и отличается высоким тропизмом именно к этому типу клеток.

Инфицирование многослойного плоского эпителия происходит через микроповреждения (механические, бактериальные и др.), когда глубина их достигает базального слоя, где и обнаруживается эписомальный вирусный геном (рис. 2). При этом репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, эти клетки являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, а в клетках других слоев вирусные частицы лишь персистируют.

Папилломатозные разрастания формируются в роговом слое в локусах максимальной репродукции вируса (рис. 3).

В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах: эписомальной (вне хромосом) и интегрированной в клеточный геном [35, 36].

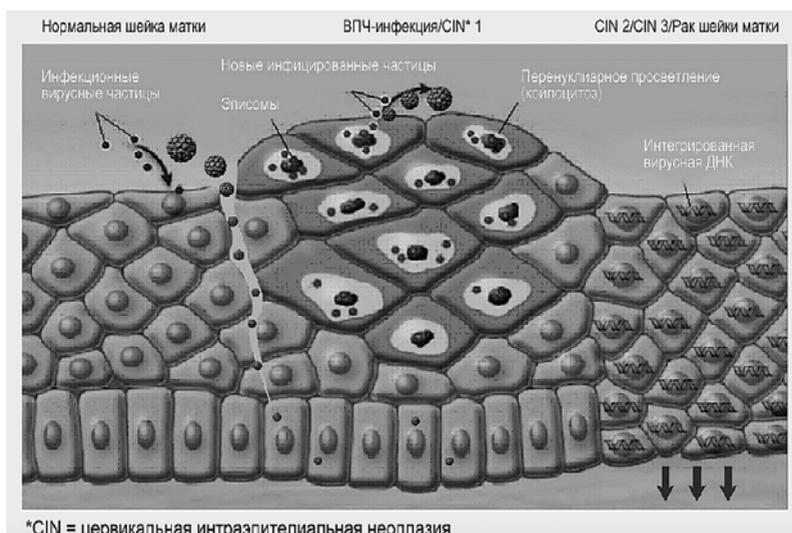


Рис. 3. Адаптировано из: Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

Репликация ДНК вируса и синтез, связанных с ней капсидных белков, изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии, что занимает от 1 года до 3 лет.

Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы. После инфицирования ВПЧ в эпителиальных клетках нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно в клетках шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ-клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. Эта клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей малигнизацией. В стадии развитой инфекции наблюдается синтез вирусной ДНК в клетках шиповатого слоя при переходе в зернистый слой. Причем экспрессия

поздних генов L1 и L2 на этом этапе отсутствует. Она наступает только на конечной стадии дифференцировки, где и наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности при формировании кондиллом. Именно, эти участки инфекционно опасны в отношении контактного заражения.

Этапы инфекционного процесса ПВИ:

- первичная ИППП;
- персистенция генома вируса в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц;
- поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном;
- индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность генома;
- селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК;
- активное размножение данного клона клеток и рост опухоли (см. рис. 1).

Однако многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения. Для формирования необратимой неоплазии необходимы:

- активная экспрессия генов E-6 и E-7 вируса;
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16,2-гидроксистерон (16,2-ОН);
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Крайне неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с вирусом простого герпеса-2, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барра, вирусом иммунодефицита человека, хламидиями и микоплазмами.

Развитие рака шейки матки не является молниеносным процессом и занимает 10–15 лет. Огромное значение из факторов риска РШМ занимает возраст сексуального дебюта. По данным Brown D. R. и соавт. (2005), раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск РШМ в 22 раза. По

результатам исследований Bosh F. X. и соавт. (2006) 13 % женщин с РШМ начали половую жизнь ранее 14 лет против 3,5 % женщин с РШМ, имевших коитархе в возрасте 20 лет.

Несмотря на то, что подростки 15–19 лет охватывают лишь 25 % сексуально активного населения, более 50 % сексуально-трансмиссивных заболеваний, в том числе и ВПЧ, возникает именно в этой возрастной группе. ВПЧ-инфекция чаще встречается среди подростков 15–19 лет с кумулятивной частотой заболевания 17 % в течение 1 года и 35,7 % – в течение 3 лет с коитархе.

По результатам нескольких современных эпидемиологических исследований изучена распространенность ВПЧ-инфекции в подростковой популяции. У подростков в возрастной группе от 13 до 21 года частота инфицирования была равна 38,2 %, причем пациентки 13–18 лет приблизительно в 2 раза чаще были инфицированы ВПЧ, чем в возрасте 19–21 года [3].

Исследование, проведенное Н. В. Зароченцевой и Ю.М. Белой в Московской области в выявило, что 27,5 % девочек-подростков в возрасте 14–17 лет сексуально активны. Известно, что наличие более 2 половых партнеров является независимым фактором риска инфицирования подростков ВПЧ, промискуитет среди обследованных девочек-подростков составил 35,7 %. Результаты анкетирования показали, что только 23,8 % девочек-подростков применяли барьерные методы контрацепции.

Обследование девочек-подростков в МО выявило, что инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди всех девушек составила 17,2 %, среди сексуально-активных девочек-подростков в возрасте 14–17 лет оказалась крайне высокой и составила 50,5 %. Инфицированность ВПЧ 16-го и 18-го типов, которые обладают наибольшим онкогенным потенциалом, среди сексуально активных составила 19,8 % [3]. Особенности строения шейки матки у девочек подросткового возраста, а именно, большая площадь незрелого эпителия, преобладание цилиндрического и метапластического эпителия, создают условия для репликации ВПЧ, приводя к развернутой инфекции.

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ И ИНФИЦИРОВАНИЯ ВПЧ:

1. Половой путь. Инфицирование ВПЧ происходит при генитально-генитальном половом акте, мануально-генитальном и орально-генитальном половом контактах.

2. Вертикальный путь. Доказана повышенная чувствительность эпителия шейки матки к вирусу папилломы человека в период беременности.

3. Бытовой путь. Возможна передача вируса через нижнее белье, хирургические перчатки, хирургический инструментарий для биопсии и другие предметы, обсемененные ВПЧ. Медперсонал может инфицироваться ВПЧ во время лазерной деструкции генитальных бородавок, вдыхая образующийся дым.

Инкубационный период составляет 1–6 месяцев, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаруживается на 6-й месяц.

Половой путь подтверждают следующие факты: возникновение аногенитальных бородавок у полового партнера; инфицирование обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; высокий риск заражения с новым половым партнером. ВПЧ-инфекция передается при непосредственном контакте с больным, причем заражение более вероятно при наличии небольших травм в месте инокуляции.

Кроме того, инфицирование может произойти путем аутоинокуляции или через предметы. Чешуйчатый эпителий всех типов может быть инфицирован ВПЧ. Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте, даже если имел место непроникающий половой контакт [43].

Согласно современным исследованиям, основными путями проникновения ВПЧ в организм ребенка являются: перинатальный путь (возможно, трансплацентарная трансмиссия), ауто- и гетероинокуляция, половой контакт. Не исключается возможность не прямой передачи вируса через предметы обихода, однако до настоящего времени риск инфицирования перинатальным и контактно-бытовым путем изучен недостаточно [12, 44, 48, 49].

Частота передачи ВПЧ от матери к плоду, по данным разных исследователей, различается весьма существенно – от 4 до 87 %.

При этом ВПЧ в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной участвовавшего в последнее время рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. По данным исследования, проведенного Н.И. Тапильской и соавт., ВПЧ выявляется у 14,6 % новорожденных, родившихся у инфицированных матерей [21]. Р. Негмонат и соавт. [44, 66] считают, что хорионический трофобласт является мишенью для ВПЧ и может приводить к прерыванию беременности [55].

Течение папилломавирусной инфекции

Большинство случаев выявления ПВИ и характерные изменения при цитологическом исследовании нередко разрешаются самостоятельно в течении 1 года (преходящая или латентная инфекция), не оставляя повреждений или наличия ПВИ [5, 16, 35, 64].

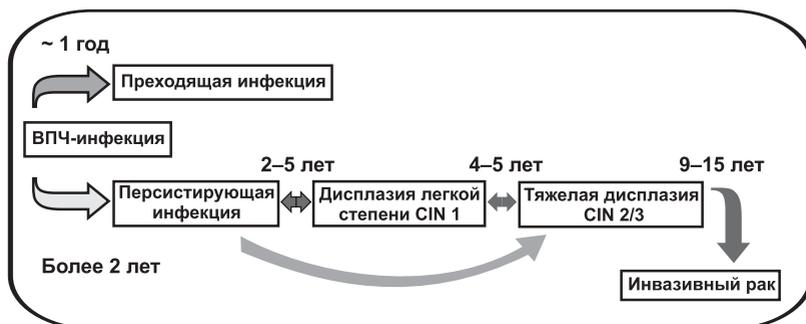


Рис. 4. Адаптировано из: Pagliusi SR et al. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 25:569–578.

При наличии ВПЧ в организме более 2 лет, развивается персистирующая инфекция, которая приводит к развитию ЦИН [37].

Факторы риска развития ПВИ и РШМ:

- раннее начало половой жизни;
- промискуитет (наличие нескольких половых партнеров);

- молодой возраст;
- курение, злоупотребление алкоголем;
- беременность;
- эндометриоз;
- эндогенные факторы (авитаминоз, снижение иммунитета);
- длительный прием комбинированных пероральных контрацептивов ВПЧ-позитивными женщинами.

На основании многочисленных исследований [34, 45, 53, 62] показано, что большинство из этих факторов, связаны с фертильностью:

1. Особенности становления менструальной функции: раннее или позднее менархе, ранее половое созревание увеличивают риск развития заболеваний шейки матки в 5–7,5 раз.

2. Сексуальный анамнез: раннее начало половой жизни, чрезмерная сексуальная активность, большое число половых партнеров создают условия для инфицирования и усугубляют течение заболеваний.

3. Инфицированность женского организма патогенной бактериальной, вирусной инфекцией [17, 13, 40, 44, 47]. Одинаково значимой в этиологии аденокарциномы и цервикальной плоскоклеточной карциномы (ЦПК) признана роль ВПЧ [3, 26, 54, 63].

Показано, что у женщин с герпесвирусной инфекцией половых органов наблюдается 2–4-кратное повышение риска последующего развития РШМ, ВПГ 2 типа наряду с ВПЧ, способен индуцировать плоскоклеточную карциному [1, 5, 40, 41, 42, 56].

Цитомегаловирус человека вызывает усиление неопластической трансформации клеток, инфицированных ВПЧ *in vitro*, и может участвовать в развитии цервикальных неоплазий [25, 32, 57, 61].

Предполагается, что при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), может развиваться цервикальная неоплазия, которая прогрессирует быстрее, чем обычно [20, 58, 64]. РШМ является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью (55%) у ВИЧ – инфицированных женщин, за ним следуют лимфома и саркома Капоши [17, 60]. Среди болезней – признаков СПИД рак шейки матки занимает 6-е место по

частоте. В настоящее время считается, что все больные ЦИН III и РШМ должны тестироваться на ВИЧ-инфекцию [20, 38, 39].

4. Репродуктивная функция: ранняя первая беременность и роды, большое число беременностей и родов, раннее менархе, гормональные нарушения, применение гормональных контрацептивов в течение 5–9 лет, травмы шейки матки. Так, показано, что риск развития плоскоклеточного РШМ достоверно выше у женщин, имеющих семь родов и более [32, 46].

5. Низкий уровень половой гигиены, низкий социальный уровень, курение табака. В настоящее время имеются убедительные данные о высоком риске РШМ у курящих женщин. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается коканцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты (нитрозамины) в присутствии специфической бактериальной инфекции [39, 49, 65, 68].

В ряде эпидемиологических исследований показано, что РШМ сравнительно редко поражает мусульманок и евреек, мужа которых подвергались циркумцизии [12, 51, 54]. Этот факт связывают с возможным канцерогенным действием белков смегмы. По мнению других авторов [44, 57], канцерогены (белки гистон и протамин) содержатся не в смегме, а в сперме: протамин спермы в культуре тканей вызывает атипию многослойного плоского эпителия шейки матки.

В некоторых исследованиях [17, 43] отмечается увеличение заболеваемости инвазивным РШМ у женщин с низким социально–экономическим уровнем и образовательным цензом, что связано с отсутствием половой гигиены.

Современные методы диагностики заболеваний шейки матки

По мнению L.G. Koss (1987), патология шейки матки подобна айсбергу: лишь незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена глазом [67]. Рутинный осмотр шейки матки в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие патологии.

Принципы диагностики:

- Сбор анамнеза. Осмотр.
- Цитологический метод (РАР-тест)
- Расширенная кольпоскопия
- ВПЧ-тест (качественный и количественный)
- **TruScreen**
- **Обследование на УГИ: микроскопия мазка, посев на**

УПФ

- **ПЦР диагностика ИППП**
- Гистологическое исследование биоптата шейки матки и выскабливание слизистой оболочки цервикального канала

Цитологический метод. В настоящее время одним из основных и общепризнанных методов диагностики заболеваний шейки матки является цитологический метод исследования [34, 42, 54]. Его основной целью является выявление морфологических особенностей клеток, их взаиморасположение в тканевых комплексах, характеризующих конкретный процесс.

Различают скрининговое (при массовых профилактических обследованиях) и прицельное (во время проведения кольпоскопии) цитологическое исследование мазков.

Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток.

При этом изучаются основные 4 цитоморфологические критерия: **клеточный** – форма, величина клеток, ядер, ядрышек, ядерно-цитоплазматический и ядрышково – ядерный индексы, структура хроматина, окрашиваемость и сохранность ядра и цитоплазмы; **функциональный** – наличие в цитоплазме кератогиалина, слизи, включений пигмента, жира, содержания нуклеиновых кислот; **структурный** – расположение клеток (разрозненное, в виде структур, пластов); **фон цитологического препарата** (детрит, белковый секрет, слизь, жировые вакуоли) [12, 57].

В настоящее время насчитывается до 80 признаков атипичной клетки, при этом только около 10 из них наиболее постоянны [19, 26, 46].

Достоинствами цитологического метода являются: **простота, безболезненность, и безопасность получения материала, воз-**

возможность исследования патологического очага в динамике, возможность диагностики злокачественного процесса в самой начальной стадии, оценка состояния клеток в различном жизненном состоянии, экономичность [12, 49].

Недостатком цитологического метода исследования является невозможность установления признаков инфильтративного роста в связи с отсутствием в цитологическом материале тканевого субстрата, это ограничивает диагностические пределы метода.

Мазки для цитологического исследования обрабатываются различными способами. В клинической практике наиболее часто используются гематологические методы окраски мазков (по Паппенгейму, Романовскому – Гимза, Лейшману, Май-Грюнвальду) и гистологические (по Папаниколау, полихромным метиленовым синим).

Эффективность метода исследования, по данным разных авторов, колеблется от 79,2 до 96,3 % [33, 34, 61]. Эффективность метода зависит от количества, качества полученного материала и квалификации цитолога. Цитологический метод не является совершенным, а его ошибки, равные 5–40 %, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинные предвестники рака [4, 27, 32, 39].

Трактовка цитологических мазков для практического врача, в настоящее время, затруднена ввиду путаницы в терминологии. В мировой практике одновременно используются несколько классификаций. В 1989 г. рабочей группой Национального института рака, заседавшей в г. Бетесда (Мэриленд, США), была предложена двухстадийная система оценки результатов цитологического исследования, названная мэрилендской, или Бетесда-системой [58].

В классификации нет новых терминов, она основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (squamous intraepithelium lesion – SIL), вызываемого различными патогенными агентами:

1. Нормальные клетки
2. Изменения клеток нижней границы – SIL
3. Клеточные изменения: низкой степени – LSIL; высокой степени – HSIL.

ется стандартизованная классификация по Папаниколау, при исследовании влагалищных мазков – кариопикнотический индекс (КПИ), индекс созревания (Maturation index), представляющий собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток [32, 55].

Таблица 2

Сравнение различных морфологических классификаций неинвазивных и инвазивных заболеваний шейки матки

Папаниколау	Дисплазия	ЦИН	ВПЧ-эффект	Система Бетесда
Класс 1	норма	норма		норма
Класс 2	атипия	атипия		ASC
Класс 3	Легкая дисплазия	ЦИН I	Койлоцитоз	LSIL
			ЦИН I	
	Умеренная дисплазия	ЦИН II	HSIL	
Тяжелая дисплазия	ЦИН III			
Класс 4	Карцинома in situ			
Класс 5	Инвазивный рак	рак		Инвазивный рак

Оценка качества мазка (The Bethesda System)

Материал полноценный – мазок хорошего качества, содержащий клетки плоского эпителия, клетки эндоцервикса и/или метаплазированные клетки.

Материал недостаточно полноценный – отсутствуют клетки эндоцервикса и/или метаплазированные клетки или клеточный состав скудный.

Неудовлетворительный для оценки – материал, по которому нельзя судить о наличии или отсутствии патологических изменений шейки матки.

Мазок не следует брать:

- ранее 48 часов после полового контакта;

- во время менструации;
- в период лечения от генитальных инфекций;
- ранее 48 часов после использования тампонов, спермицидов, раствора уксуса или Люголя;
- после вагинального исследования или спринцевания.

Правила забора мазка:

- забор материала из ц/к на глубине не менее 2,5 см;
- отдельный забор материала с поверхности ш/м и ц/к;
- для оценки гормонального статуса берут соскоб с заднего свода влагалища.

При заборе материала с пораженных участков вульвы, влагалищной части ш/м, наружного зева необходима предварительная обработка участка физраствором или слабым дезраствором для удаления некротических масс, затем материал берется методом соскоба.

Работами И.А. Фридмана и Н.П. Кустарова (1974) доказана зависимость эпителия шейки матки от гормонального воздействия [21].

Как известно, эстрогены ответственны за пролиферацию и созревание клеток МПЭ. По мере повышения сывороточного уровня эстрогенов, увеличивается число дифференцированных клеток МПЭ, возрастает КПИ. Максимальное количество поверхностных клеток обнаруживается в середине цикла. Специфической картины во вторую фазу менструального цикла, которая бы отражала действие гестагенов, нет. Единственным признаком воздействия прогестерона на МПЭ считают складчатость поверхностных и преобладание промежуточных клеток с увеличенным содержанием гликогена. Мазки при беременности характеризуются наличием многочисленных промежуточных клеток, богатых гликогеном, большого числа лактобактерий, вызывающих цитолиз клеток промежуточного слоя, а также наличием клеток цилиндрического эпителия, иногда децидуальных клеток. В послеродовом периоде в мазках обнаруживают парабазальные клетки с примесью лейкоцитов [18, 27, 53].

Наличие дистрофически измененных клеток может свидетельствовать о дисплазии МПЭ или раковой трансформации. Вопрос об андрогенном влиянии на МПЭ остается до конца не изученным. Известно, что гормональные препараты с андрогенной активностью способствуют пролиферации клеток в базальном, парабазальном и промежуточных слоях МПЭ, блокируя процессы клеточной дифференцировки в поверхностных слоях. Характерно появление так называемых андрогенных клеток с крупными ядрами [5, 6, 21].

В настоящее время проводится стандартизация результатов цитологического исследования, для облегчения их сравнения и снижения вероятности диагностических ошибок. Для улучшения информативности Пап-мазков применяются три новых метода: компьютерный рескрининг негативных мазков по Папаниколау, Пап-тест в растворе и автоцитологическая система.

В 1996 г. в США была предложена новая технология приготовления цитологических препаратов – **жидкостная цитология**. При выполнении Пап-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в специальный раствор в пробирке, которая отправляется в лабораторию, где и происходит приготовление мазка. Перед нанесением клеток на предметное стекло, раствор взбалтывают и фильтруют, то есть микроскопии подвергается один пласт эпителиальных клеток. Повышение точности жидкостной цитологической диагностики достигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приготовлением мазка, и проведения микроскопии одного пласта клеток [43]. По данным Г.Н. Минкиной (2006), частота ложнонегативных результатов при использовании жидкостной цитологии составляет 7 %, в то время как при использовании традиционной методики – 25 % [5].

Принцип автоцитологической системы Auto Cyte PREP System состоит в автоматизированной компьютерной дифференциальной диагностике Пап-мазков. Сканируемые клетки, прошедшие предварительную дисперсию и центрифугирование с целью отделения от них крови и других компонентов, сравниваются с заложенными в память компьютера эталонами по раз-

личным морфологическим признакам. В результате значительно повышается достоверность диагноза и также уменьшается доля ложноотрицательных результатов цитологического исследования [52, 60].

Цитологический скрининг позволяет значительно снизить заболеваемость предраком и раком шейки матки во многих странах Западной Европы.

Международное агентство по исследованию рака рекомендует проводить скрининг для выявления рака шейки матки: с 20–50 лет – каждые 3 года, с 50–65 лет – каждые 5 лет, после 65 лет – не обязательно [47, 51].

С 2013 года согласно Приказу (№ 1286 от 22.10.2013) «О совершенствовании профилактики рака шейки матки у женщин Московской области» в Московской области организован компьютеризированный скрининг рака шейки матки у женщин в возрасте 19–49 лет на основе жидкостной цитологии.

4.2. Кольпоскопия.

Одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов для диагностики патологии шейки матки является кольпоскопия. Основная цель кольпоскопии состоит в оценке состояния экзоцервикса, вульвы и влагалища, выявлении очагов и границ поражения, дифференцировке доброкачественных изменений от злокачественных для осуществления прицельной биопсии и взятия цитологических мазков, что повышает информативность диагностики. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально неизмененного эпителия. При проведении кольпоскопической диагностики, в первую очередь, необходимо оценить зону стыка эпителиев.

В соответствии с данными международной кольпоскопической терминологии (г. Рио-Де-Жанейро, Бразилия, 2011 г) в ГБУЗ МО МОНИИАГ применяется следующий протокол:

Протокол кольпоскопического исследования

Дата _____ № карты: _____

ФИО: _____ Возраст: _____

Жалобы _____

Последняя менструация: _____ Роды _____ Аборты _____ Выкидыши _____

ИППП в анамнезе: хламидиоз _____ микоплазмоз _____ уреаплазмоз _____

ВПЧ _____ гонорея _____ сифилис _____ ВПГ _____

другие _____

Заболевания шейки матки в анамнезе _____

Проведенное лечение: лазерная вапоризация _____ крио деструкция _____

радиоволновое лечение _____ другое _____

Слизистая вульвы и влагалища (не) изменена, отечна, гиперемирована, кровоточит, с остроконечными кондиломами, с герпетическими высыпаниями, другое _____

Шейка матки: коническая, цилиндрическая, (не) деформирована, (не) гипертрофирована, другое _____

Общая оценка	<ul style="list-style-type: none"> • Удовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия визуализируется) • Неудовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия не визуализируется). Причина: воспаление, кровотечение, рубцовые изменения и т.д. <p>Зона трансформации тип 1, 2, 3</p>
Нормальные кольпоскопические картины	<ul style="list-style-type: none"> • Оригинальный многослойный плоский эпителий <ul style="list-style-type: none"> o Зрелый o Атрофичный • Цилиндрический эпителий <ul style="list-style-type: none"> o Эктопия • Метапластический плоский эпителий (зона трансформации) <ul style="list-style-type: none"> o Наботовы кисты o Открытые выводные протоки желез • Децидуоз при беременности

Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы оценки	Оценка локализации поражения: В зоне трансформации или вне зоны трансформации; локализация поражений по часам условного циферблата Оценка размеров поражения: Количество квадратов, в пределах которых локализуется поражение, размеры поражения в процентах от всей поверхности шейки матки	
	Стадия 1 Незначительные поражения	Тонкий ацето-белый эпителий. Неравномерные, «географические» границы	Нежная мозаика. Нежная пунктация
	Стадия 2 Значительные поражения	Плотный ацето-белый эпителий. Быстрое появление ацето-белого эпителия. Валикообразный ободок вокруг выводных протоков желез	Грубая мозаика. Грубая пунктация. Чёткие границы. Признак внутренней границы (поражение в поражении) признак гребня
	Стадия 3 Неспецифические поражения	Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз). Эрозия. Окрашивание р-ром Люголя: окрашивается/не окрашивается	
Кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному	Атипичные сосуды Дополнительные признаки: Хрупкие сосуды, неоднородная поверхность, экзофитные поражения, некроз, изъязвление, опухолевидное /крупное новообразование		
Другие кольпоскопические картины	Врождённая зона трансформации. Кондилома. Полип (эндоцервикальный/экзоцервикальный). Воспаление	Стеноз. Врождённая аномалия. Состояние после лечения. Эндометрио Прочее	

Аномальными кольпоскопическими картинами считают:

- ацетобелый эпителий,
- мозаика
- пунктация

ацетобелый эпителий (АБЭ) – участки побеления эпителия после обработки раствором уксусной кислоты. По интенсивности выделяют беловатый, белый, густой белый.

пунктация – йод-негативный участок, покрытый одинаковыми по величине красными точками. Гистологически красные точки представляют собой соединительнотканые сосочки мно-

гослойного плоского эпителия, в которых визуализируются петли капилляров.

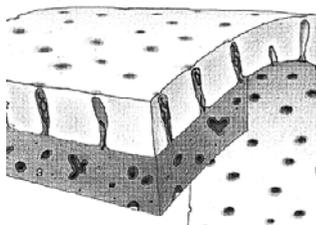


Рис. 6

Нежная пунктация – мелкие, одинаковые, равномерно расположенные точки.

Грубая пунктация – крупные, рельефные, неравномерные точки.

Мозаика при кольпоскопии выглядит как многоугольные участки, разделённые красными нитями капилляров, создающими рисунок мозаики

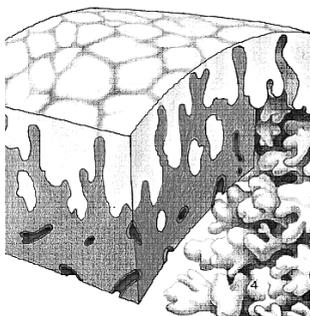


Рис. 7

Нежная мозаика напоминает сетчатую мраморность, которая не возвышается над окружающими тканями.

Грубая мозаика похожа на «булыжную мостовую» и представляет островки различной величины и формы с выраженными бороздами интенсивного красного цвета. При обработке раствором уксусной кислоты картина грубой мозаики становится более отчётливой.

Незначительные поражения включают тонкий АБЭ с неравномерными «географическими» краями, может быть нежная мозаика и нежная пунктация. Характерно для ЦИН 1.

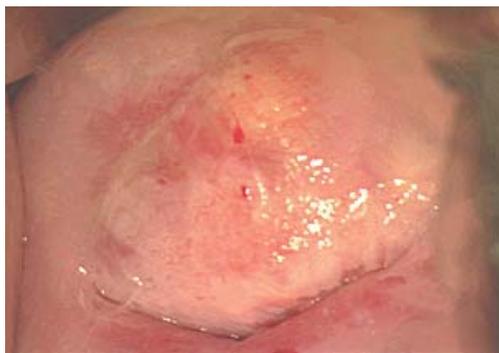


*Рис. 8 Тонкий АБЭ (ЦИН I) я
(из архива Н. В. Зароченцевой)*



*Рис. 9 Нежная мозаика и
пунктация (ЦИН I) (из архива
Н.В. Зароченцевой)*

Выраженные значительные поражения характеризуются: плотным АБЭ, быстро появляющимся и длительно сохраняющимся, наличием четкой границы, ороговевающих желез, грубой мозаикой и пунктацией.



*Рис. 10. Грубый плотный
АБЭ с четкими контурами,
ярко-желтого цвета йод-
негативная зона (ЦИН 2–3)
(из архива Л.К. Джиджихия)*



*Рис. 11–12. Очаги дискератоза, грубый плотный АБЭ с четкими контурами, ярко-желтого цвета йод-негативная зона (ЦИН2-3)
(из архива Л.К. Джиджихия)*



Рис 13. Грубый плотный АБЭ с четкими контурами (ЦИН 2–3)



Рис. 14. Грубая пунктация (ЦИН 3)(из архива Н.В. Зароченцевой)



Рис. 15–16. Грубый плотный АБЭ с четкими контурами ярко-белого цвета с атипичными сосудами, йод-негативная зона (гистологически ЦИН 3 – C-r in situ) (из архива Л.К. Джиджихия)

КС – признаками тяжелых поражений также являются: Inner border sign или «**Признак внутренней границы**» – наличие пограничной линии внутри поражения – так называемое «поражение в поражении».



Рис. 17. Поражение в поражении гистологически ЦИН III (из архива Л.К. Джиджихия)

Ridge sign (признак гребня) – наличие непрозрачного гребневидного АБЭ у сквамозно-цилиндрического стыка, достоверный признак умеренной или тяжелой дисплазии (H-SIL) у молодых женщин с ВПЧ.



Рис. 18. Признак гребня у стыка. Гистологически ЦИН III (из архива Н.В. Зароченцевой)

Кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному включает атипические сосуды, экзофитные поражения, некроз, изъязвления, неоднородная поверхность новообразования.

Атипические сосуды – сильно извитые или резко обрывающиеся, штопорообразные, шпилькообразные, вид запятых или петель. После обработки раствором уксусной кислоты сокращения атипических сосудов не происходит из-за отсутствия в них нормального мышечного слоя. Отсутствие такой реакции является важным признаком атипии.

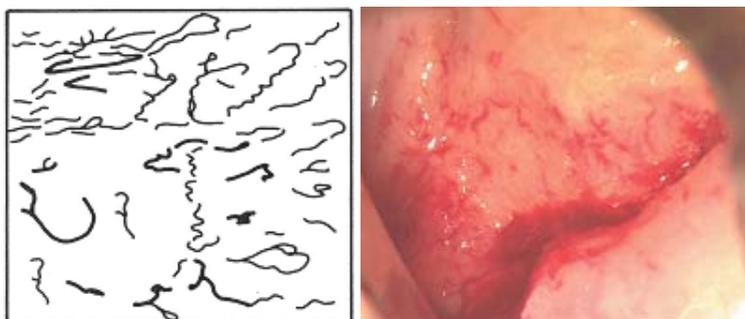


Рис. 19. Атипические сосуды (схема) и при кольпоскопии / Гистологически плоскоклеточная неороговевающая карцинома (из архива Н. В. Зароченцевой)

Все эти признаки крайне важны, так как задача акушера-гинеколога при обследовании шейки матки:

1. Не пропустить рак шейки матки при первичном осмотре пациентки, выявить группу угрожаемых по возникновению данного заболевания.

2. Не допустить возникновение рака шейки матки у пациентов, наблюдаемых по поводу аномальных кольпоскопических или цитологических изменений.

4.3. ВПЧ тестирование.

До настоящего времени активно обсуждается целесообразность включения типирования вирусов папилломы человека (ВПЧ) в скрининговые программы. Дискуссии в отношении методов скрининга населения для диагностики РШМ включают 3 основные направления: Пап-тест (большой опыт и много исследований), Пап-тест вместе с ВПЧ тестом (утверждено FDA для женщин старше 30 лет в США, но не принято в других странах, во Франции) и ВПЧ тест вместе с кольпоскопией (отдельные исследования в некоторых странах).

Большинство исследователей считают рациональным проведение тестов на ДНК ВПЧ у пациенток с изменениями плоского эпителия низкой степени или неклассифицируемыми атипичными клетками, выявленными при цитологическом исследовании.

В настоящее время наиболее широко распространенным методом тестирования ВПЧ является полимеразная цепная реакция (ПЦР). **ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами** признана наиболее чувствительным методом, который позволяет выявлять вирусные последовательности в геноме клеток неоплазий и опухолей шейки матки в 95–100 % случаев [24, 46].

– **Digene Hybrid Capture II** – метод количественного анализа ВПЧ, который позволяет определить критическую концентрацию вируса или вирусную нагрузку, напрямую связанную с потенциалом малигнизации. Метод позволяет определить одновременно всю группу 13 или 14 наиболее онкогенных типов ВПЧ.

Система гибридизации в растворе Hybrid Capture System благодаря жестким стандартам в контрольных пробах дает возмож-

ность объективного количественного определения ДНК в единице материала и его клинически значимых пороговых концентраций, характерных для ЦИН (100 000 генокопий/мл или 1 пг/мл). Сегодня принято считать, что при показателях уровня ДНК ВПЧ выше этой границы вероятность развития патологического процесса высока, ниже – низка. [21, 57].

Рекомендации ВОЗ по применению ВПЧ-теста:

- на первом этапе скрининга для стран, где плохо организованы программы цервикального цитологического скрининга
- как первичного скринингового метода в дополнение к цитологии для женщин старше 30 лет
- для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASCUS, ASC-H)
- для мониторинга после лечения ЦИН II–III

ВПЧ-тест, безусловно, должен быть интегрирован в массовый цитологический скрининг!

1. Мониторинг ВПЧ-инфицированных женщин позволит выделить группы с прогнозом развития ЦИН
2. Совместное ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование повышает чувствительность диагностики РШМ до 93,6 % (Anttila A., Kotaniemi-Talonen L., Leinonen M., et al., 2010)*
3. Комбинация жидкостной цитологии с ВПЧ-тестом повышает чувствительность с 53,3 % до 96,7 % (Castle P.E., Stoler M.H., Wright T. C., et al., 2011)**

В январе 2015 года SGO ASCCP рекомендовали первичный ВПЧ скрининг в качестве эффективной альтернативы существующим скрининговым подходам:

1. Первичное ВПЧ тестирование обосновано с 25 лет
2. Женщины с негативным первичным ВПЧ-тестом должны быть повторно тестированы через 3 года
3. ВПЧ-тест, позитивный на ВПЧ 16, 18 два типа, ассоциированные с наибольшим риском будущего заболевания, должен сопровождаться кольпоскопией.

TruScreen представляет собой портативный диагностический сканер, позволяющий идентифицировать наличие предраковых процессов тканей шейки матки в режиме реального времени при обычном гинекологическом обследовании с помощью специального зонда, наконечник которого содержит электроды для измерения сопротивления ткани и источники света для измерения оптических свойств ткани.

4.3. Морфологический метод. Для получения достоверных результатов необходимо проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков шейки матки с выскабливанием слизистой цервикального канала.

Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики ЦИН на 25 % [15, 59]. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов тканей, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса [8, 50, 64].

Уточнение морфологических критериев поражений шейки матки и полноценное гистологическое заключение имеют первоначальное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания [8].

Считается, что диагностика 10–15 % опухолей и предопухолевых состояний требует применения дополнительных методов исследования: гистохимии, иммуногистохимии, цистохимии и электронной микроскопии, так как гистохимические реакции не являются строго специфичными в определении отдельных клеточных типов опухоли [8, 17].

Электронная микроскопия во многих случаях может помочь выявить плоскоклеточную, мышечную, железистую и другую дифференцировку в опухолях. Возможность такого анализа значительно расширилась с появлением иммуногистохимии.

Биопсия шейки матки – прижизненное взятие небольшого объема ткани влагиалищной части шейки матки для микроскопического исследования с диагностической целью.

Цель биопсии шейки матки – морфологическая верификация предполагаемого клинического диагноза.

Показания:

1. Аномальные кольпоскопические признаки.
2. Слабовыраженные кольпоскопические признаки ВПЧ в сочетании с наличием высокоонкогенных типов ВПЧ.
3. При аномальных результатах цитологического исследования (LSIL, HSIL) или цитограмма, соответствующая 3-5-му классу Пап-мазков.

Противопоказания:

- Острые воспалительные заболевания.
- Выраженные коагулопатии.

Выскабливание цервикального канала рекомендуется в следующих случаях:

1. ЦИН в биопсии с экзоцервикса.
2. При полипах цервикального канала после удаления.
3. При визуальном обнаружении патологии, с распространением в цервикальный канал.
4. При аномальных результатах цитологического исследования ц/к (LSIL, HSIL).
5. При неудовлетворительной кольпоскопии в сочетании с ВПЧ и/или аномальными результатами цитологии.
6. Контроль лечения (при подозрении на рецидив).

Выраженные аномальные кольпоскопические признаки являются показанием для биопсии шейки матки (независимо от данных ВПЧ-теста), слабовыраженные признаки при выявлении высокоонкогенных типов ВПЧ являются показанием для биопсии, низкоонкогенных – для взятия мазка на цитологическое исследование.

Иновационные методы исследования

Среди данных методов наиболее часто применяется иммуногистохимический анализ с использованием широкого спектра тканеспецифических, цитоспецифических маркеров, маркеров пролиферации, опухолеассоциированные антигенов, гормонов, ферментов, а также белковых продуктов клеточных онкогенов, генов-супрессоров и др.

Иммуногистохимическое обнаружение 16 и 18 вариантов ВПЧ в образцах ЦИН дает возможность квалифицировать такие процессы, как неоплазии с высоким риском развития РШМ [39, 48].

Одним из перспективных тестов при проведении цитологического исследования является иммуноцитохимическое исследование онкомаркера p16, как для скрининга, для диагностики, так и для выбора тактики лечения заболеваний шейки матки. Экспрессия p16 – является биомаркером инициации канцерогенеза, выявляется только при дисплазиях шейки матки – при предраке.

В качестве иммуногистохимических маркеров наибольшее распространение получили иммунные сыворотки, выявляющие в опухолях рецепторы, ростовые факторы, про- и антиапоптозные факторы P53 и BCL-2 [5, 8, 33, 41, 56]. В развитие плоскоклеточного рака шейки матки могут быть вовлечены повреждения в механизмах контроля процессов гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в том числе активация генов супрессоров опухолевого роста P53 и др. [51, 63]. Кроме того, известно, что неопластические эпителиальные клетки шейки матки, как и их неизмененные предшественники, обладают эстрогеновыми рецепторами. Однако роль эндокринной системы в гистогенезе опухолей и предопухолевых заболеваний шейки матки до сих пор остается мало изученной.

Тактика ведения

Результаты первого этапа обследования – осмотра, кольпоскопии и ПЦР или DIGENE-теста определяют дальнейшую тактику обследования женщин с ПВИ.

При выборе метода лечения доброкачественных процессов и предрака шейки матки необходимо стремиться к соблюдению двух основных принципов:

1) обеспечение надежного излечения, в результате чего достигается предупреждение рецидивов заболевания.

2) применение органосохраняющих и щадящих методов лечения у женщин молодого возраста.

Консервативное лечение доброкачественных процессов заболеваний шейки матки не должно быть длительным – при

неэффективности в течение 1-3 месяцев следует прибегать к деструктивным методам.

При выявлении уrogenитальной инфекции основу базовой антибактериальной терапии составляют антибиотики широкого спектра действия с высокой способностью проникновения в клетку.

Таким требованиям соответствуют комбинации макролидов последнего поколения с нитроимидазолами (джозамицин 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней + метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 14 дней), защищенных пенициллинов с фторхинолонами II поколения (амоксциллин с клавулановой кислотой 1000 мг 2 раза в день + офлоксацин 400 мг 2 раза в день и т. д. (табл. 3).

Длительность применения в среднем составляет 10–14 дней [2, 17, 32]. FDA для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза и шейки матки рекомендует применять офлоксин 200 (400 мг 2 раза в день) в сочетании с тибералом (500 мг 2 раза в день). Затрудняет терапию основного воспалительного процесса наличие бактериального вагиноза и сопутствующей анаэробной микрофлоры, поэтому целесообразно применение противопротозойных препаратов в течение 7–10 дней (например, метронидозол, орнидозол).

В настоящее время, по данным *Европейского руководства по лечению ВЗОМТ* 2012 года, для амбулаторного лечения ВЗОМТ предложена антибактериальная монотерапия – 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, причём уровень доказательности эффективности предложенной схемы – наивысший из возможных (Ia–A). Моксифлоксацин (Авелокс), фторхинолон IV поколения, обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных возбудителей и анаэробов, который также удобен в применении (однократно в сутки).

Монотерапия авелоксом 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней по клинической и бактериологической эффективности сопоставима с комбинированной терапией неосложненных ВЗОМТ, а также значительно лучше переноситься, и вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ), чем комбинированная терапия (табл. 3) [12, 13, 18, 22, 28]. При терапии Авелоксом необходимости в применении производных нитроимидазолов нет, так как он активен в отношении атипичных бактерий и анаэробов [7, 23].

Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков необходимо назначение системных противогрибковых препаратов. В настоящее время применяются полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, натамицин), производные имидазола (миконазол, кетоконазол, итраконазол, клотримазол, эконазол, бутоконазол), производные триазола (флуконазол, итраконазол, вориконазол) и др. На практике наиболее часто рекомендуются препараты флуконазола в дозе 150 мг дважды во время антибиотикотерапии.

Учитывая высокую инфицированность женщин патогенными вирусами, препараты противовирусного действия необходимо включать в комплексную терапию воспалительных заболеваний малого таза [4, 12, 18].

В зависимости от клинической картины при выявлении вирусных агентов применяют противовирусные и иммуномодулирующие препараты, необходимость использования которых при лечении больных с хроническими инфекционными процессами является доказанной [3, 6, 24].

Таблица 3

Рекомендуемые схемы лечения смешанных инфекций в амбулаторных условиях

Режимы	Сочетания препаратов				
	Препарат № 1		Препарат № 2		Препарат № 3
Перво- очередный	Для эрадикации <i>N. gonorrhoeae</i> – цефтриаксон 0,25 г однократно внутримышечно или цефотаксим 0,5 г однократно внутримышечно	+	Азитромицин 1 г внутрь в 1-й и 8-й день <i>или</i> Доксициклин 0,1 г 2 раза в день	И	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день

	Амоксициллин/ клавуланат 0/625 г 3 раза в день или 1,0г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутри на 1-й и 8-й день <i>или</i> Доксициклин 0,1 г 2 раза в день <i>или</i>		
Альтернативный	Офлоксацин 0,4 г 2 раза в день	+	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день		
	Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутри в 1-й и 8-й день <i>или</i> Доксициклин 0,1 г 2 раза в день <i>или</i>	+	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день

Одним из современных препаратов, обладающих комбинированным механизмом как прямого противовирусного, так и иммуномодулирующего действия, для применения которого не требуется обязательное проведение иммунологических исследований, является аллоферон.

Аллокин-альфа – оригинальный противовирусный препарат нового типа с локальным иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство, одобренное к применению Минздравом РФ 22.09.03 г.).

Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид Аллоферон, получаемый методом пептидного синтеза. Молекула аллоферона выделена из гемолимфы так называемой «хирургической личинки» – личинки насекомого семейства Calliphoridae.

Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными киллерами), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает антиген презентацию вируса и локализует иммунный ответ непосредственно в очаге инфекции, не вызывая избыточных реакций за его пределами [6].

Прямое противовирусное действие препарат оказывает через блокирование стадии трансляции и разрушения информационной РНК вируса [1, 23, 39].

В системе общего иммунитета аллокин-альфа вызывает:

- индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением NK-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+;

- индукцию ИНФ (INF) – γ и как следствие дифференцировку иммунного ответа по противовирусной схеме (клеточная дифференцировка Т-хелперов 1-го типа (Th1)) [23, 45];

- стимуляцию и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов [43];

- снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина TGF- β 1 на фоне ВПЧ ассоциированной патологии шейки матки, что является дополнительным механизмом активации противовирусного ответа Т-регуляторных клеток иммунной системы [38].

Аллокин-альфа высокоэффективен в лечении папилломавирусной и герпетической инфекций, смешанных (вирусных и бактериальных) инфекций в составе комплексной терапии, а также острого вирусного гепатита В. В терапии герпетической инфекции наиболее эффективен при применении в первой фазу обострения. Применяется при лечении генитального герпеса и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки согласно схеме по 1 мг подкожно через день 6 инъекций [10, 19].

Результаты комплексного лечения заболеваний шейки матки с применением «Аллокина–альфа» показали, что противовирусное лечение должно проводиться обязательно, так как персистенция ВПЧ–инфекции является ключевым фактором развития заболевания. В то же время клиническая эффективность применения препарата значительно повышается при комплексном подходе к лечению больных с папилломавирусной инфекцией и сочетании противовирусного влияния «Аллокина-альфа» с деструктивными методами лечения заболеваний шейки матки.

Работами сотрудников ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» представлена высокая эффективность комбинированного лечения ЦИН2–3/CIS. Применение аллоферона (Аллокин-Альфа) в дозировке 6 инъекций подкожно через день эффективно в пре-

дооперационной подготовке больных ЦИН2–3/CIS перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению вирусной нагрузки у 71,9 %. Уменьшение вирусной нагрузки является отражением лечебного действия на продуктивную папилломавирусную инфекцию, инициирующую, сопровождающую и поддерживающую ЦИН [19].

При ведении пациенток с (ЦИН I) применение препарата аллоферона (Аллокин-Альфа) 6 инъекций подкожно через день способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и способствует элиминации ДНК ВПЧ при LSIL в 77,4 % случаев в сочетании с деструктивной терапией в виде аргоноплазменной абляции [19].

Частота рецидивов ЦИН II после применения комплексного лечения, включающего проведение эксцизионных методик и применение аллоферона (Аллокин-Альфа) в 4 раза меньше, по сравнению с пациентками, которым применялись только эксцизионные методы лечения заболеваний шейки матки (4 % и 16 %) (Н.В. Зароченцева). Так как, персистенция ВПЧ-инфекции является ключевым фактором развития ЦИН, противовирусное лечение должно проводиться обязательно с целью уменьшения количества реплицирующегося вируса [10].

Одним из препаратов, применяемых онкологами при ведении пациенток с ЦИН 3 и микроинвазивном раке шейке матки является синтетический аналог инозина – Inosine Pranobex (изопринозин).

Inosine Pranobex (изопринозин) оказывает двойное действие – иммуномодулирующее и противовирусное, состоит из двух компонентов: активного компонента – инозина, метаболита пурина (1,9-дигидро-9-в-D-рибофуранозилобН-пурин-6-ОН) и вспомогательного компонента, повышающего доступность инозина для лимфоцитов (соли 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом). Препарат подавляет репликацию ДНК и РНК ВПЧ посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения и способствует восстановлению клеточного звена иммунитета. Inosine Pranobex (изопринозин) включен в европейские стандарты лечения больных с папилломавирусной инфекцией и считается иммуномо-

дулятором универсального стимулирующего типа с преобладанием тимомиметических эффектов, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток (NK)-киллеров, уравнивает баланс клеточного и гуморального звена в иммунной системе [4, 13, 18].

Рекомендуемая доза препарата взрослым составляет 50 мг/кг в сутки, разделенные на 3–4 приема. При папилломавирусной инфекции взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии. При ЦИН, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом 10–14 дней [6, 19].

Ряд авторов сообщают об эффективности комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. На первом этапе лечения больные по поводу ЦИН и рака шейки матки по показаниям подвергались деструктивным методам лечения (электрокоагуляция, криодеструкция, лазероапоризация, электрокоагуляция). На втором этапе проводилось противовирусное лечение, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания [6, 12]. Было отмечено, что применение Inosine Pranobex (изопринозин) до операции (1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) сопровождается значительным снижением активности ВПЧ 16-го и 18-го типов, определяемых при ПЦР-диагностике. [12, 19, 26].

В 2008 г. была разработана и внедрена программа «АСТРА» – общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в условиях обычной медицинской практики. В исследование были включены 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин). Комбинированное лечение ЦИН I эффективно у 90 % пациенток, комбинированное лечение ЦИН II – в 82 % случаев, при лечении субклинической формы ВПЧ эффективность достигала 91 % [2,14].

Системная терапия сочетанных форм инфекции должна дополняться применением препаратов местного действия для санации влагалища в виде свечей, гелей или кремов. Чаще всего

применяются комбинированные противомикробные препараты широкого спектра действия.

Бактериальный вагиноз – это патология экосистемы влагалища, вызванная усиленным ростом облигатно-анаэробных бактерий. Резкое снижение кислотности влагалища и концентрации лактобацилл осуществляется совокупностью нескольких, вследствие чего бактериальный вагиноз является полимикробным заболеванием [2, 14]. При данном заболевании выявляют смешанную флору, состоящую из пептококков, пептострептококков, бактероидов, мобилонкуса, микоплазм, гарднерелл и небольшого количества вагинального эпителия. Массивное разрастание смешанной флоры связано с потерей «нормальных» лактобактерий, доминирующих в вагинальной экосистеме. В структуре воспалительных заболеваний женских половых органов репродуктивного возраста частота бактериального вагиноза составляет 40–60 %, у беременных – 20–25 % [4, 13].

Первичными возбудителями бактериального вагиноза считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis* и другие. При этом, как правило, отсутствует выраженная воспалительная реакция со стороны влагалища. Концентрация *Gardnerella vaginalis* повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) – в 1000 раз и более. Также увеличивается количество не продуцирующих H₂O₂ анаэробных лактобактерий. Это способствует возникновению определенных симптомов заболевания. На этом фоне происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. В сложной цепи патогенеза воспалительных заболеваний женских половых органов существенная роль отводится иммунным реакциям организма. Снижение неспецифической резистентности у этих больных является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов [5, 10, 30].

Бактериальный вагиноз – это мультифакторный синдром. Основная роль в возникновении бактериального вагиноза отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим

в результате воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов заболевания [14].

На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является фактором риска возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов.

Основными клиническими проявлениями бактериального вагиноза являются гомогенные выделения из влагалища, пенистые, слегка тягучие, белого или серого цвета с неприятным запахом. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При длительно текущем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, нередко напоминают творожистую массу, равномерно распределяются по стенкам влагалища без выраженного его воспаления. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных, но в среднем составляет 20 мл в сутки.

В отношении таких клинических признаков, как зуд, диспареуния и дизурия, нет единого мнения. Одни авторы считают, что эти симптомы не характерны для бактериального вагиноза, а другие – выявили их у 15,9–22,9 % пациенток. Нередко женщины с бактериальным вагинозом предъявляют жалобы на продолжительные и более обильные менструации, боли внизу живота, выделения из половых путей желтого цвета и др. [2, 5, 30].

Особенностью бактериального вагиноза является отсутствие признаков воспаления (отека, гиперемии) стенок влагалища. Кольпоскопическая картина характеризуется наличием дистрофических изменений и сочетанием с патологическими процессами шейки матки. Существует и бессимптомное течение заболевания, при котором полное отсутствие клинических проявлений заболевания сочетается с положительными лабораторными признаками.

В диагностике большое значение имеют дополнительные методы исследования, такие как рН-метрия и аминотест с 10 %-м раствором гидроксида калия. Они являются скрининговыми методами диагностики для использования в повседневной клинической практике.

Назначаемая терапия является важным моментом так как, пациентки в течение длительного периода страдают от выделений,

кроме того в целях профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений. Широкое применение в практике акушера-гинеколога имеет пероральное применение метронидазола и клиндамицина [5, 14]. Однако оральный прием данных препаратов может осложняться развитием псевдомембранозного колита, диареи. Учитывая, что наряду с высокой эффективностью наблюдается большое число нежелательных побочных реакций, отдается предпочтение местному влагалищному пути введения препаратов при вагинальном дисбактериозе, который не уступает по эффективности оральной терапии. В результате многочисленных исследований установлено и доказано, что влагалищный путь лечения бактериального вагиноза не уступает по эффективности, а иногда даже превосходит пероральную терапию [2, 30]. Данный путь терапии является более предпочтительным, так как при местной аппликации препарат вносится непосредственно во влагалище, где сосредоточено большое количество возбудителей заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата, с одной стороны, а с другой – исключается системное воздействие на здоровые ткани и снижается возможность развития системных побочных реакций. Эти преимущества позволяют применять местное лечение у беременных и лактирующих женщин [1, 14].

Учитывая высокую частоту выявления бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у пациенток с патологией шейки матки, целесообразно назначение **Нео-Пенотран форте**, в состав которого входят 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола.

Нео-Пенотран форте не обладает системными эффектами, поэтому безопасен при экстрагенитальных заболеваниях и может применяться в сочетании с любыми препаратами. Применяется интравагинально 1 раз в сутки в течение 7–10 дней.

Для лечения острых вагинальных инфекций в настоящее время широко и эффективно применяется новый препарат широкого спектра действия с анестетиком **Нео-Пенотран Форте Л** (750 мг метронидазола, 200 мг миконазола нитрата, 100 мг лидокаина). Добавление лидокаина в препарат позволяет моменталь-

но избавить женщину от мучительных симптомов боли и жжения, принося выраженное субъективное облегчение пациентке.

Показаниями к применению являются: вагинальный кандидоз, трихомонадный вагинит, вагиниты смешанной этиологии

- Устраняет боль зуд и жжение через 3-5 минут
- Снижает выраженность местного воспаления
- Комбинированный состав обеспечивает широкий спектр действия
 - Единая лекарственная форма для лечения кандидозной, бактериальной, трихомонадной и смешанной формы инфекции
 - Возможность применения после 1-го триместра беременности
 - Удобный способ дозирования: 1 овуля 1 раз в сутки, 7 дней.
 - Лечение без изменения привычного образа жизни

С целью уменьшения рецидивов нарушения микробного биоценоза у пациенток обязательным является восстановление микробиоценоза влагалища путем назначения эубиотиков. **Лактожиналь** – это трибиотик для интравагинального применения, в состав которого входит 1×10^8 жизнеспособных лактобактерий – *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* – грамположительных палочкообразных анаэробных неспорообразующих бактерий, продукты их жизнедеятельности, а также пребиотик в качестве питательной среды для роста лактофлоры. Применение Лактожиналя позволяет быстро восстановить pH влагалища и одновременно обеспечить долгосрочный эффект восстановления нормальной микрофлоры, что предупреждает рецидивы заболевания.

Назначается по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 капсуле ежедневно в течение 14 дней в составе комплексной терапии.

Тактика ведения пациенток с ЦИН

Для лечения ЦИН используют методы аблации и методы эксцизии. Аблация (синонимы: деструкция, коагуляция), при которой поражение разрушается, включает электро-, лазерную

и криоаблацию. Недостатком аблации является невозможность гистологического исследования ткани, поэтому перед лечением требуется тщательное кольпоскопическое исследование и биопсия для исключения инвазивного заболевания [33].

Эксцизионные методы, которые обеспечивают образец ткани для гистологического исследования, включают конизацию скальпелем, лазерную конизацию и петлевую электрохирургическую эксцизионную процедуру (LEEP или LLETZ.)

Наиболее приемлемым методом, с позиции врачей акушеров-гинекологов, является радиоволновой метод, так как весь удаленный материал доступен гистологическому исследованию. Это принципиально отличает его от лазерной и криодеструкции, где материала нет, и от электроножевого лечения, при котором происходит обугливание тканей. Удаление патологических участков вульвы, влагалища и шейки матки проводится под местным обезболиванием радиохирургическим методом («Surgitron») с использованием радиопетли в режиме «разрез и коагуляция» (мощностью 2–4 ед.). Применение высокочастотных волн (3,8 МГц) обеспечивает бесконтактный разрез ткани и позволяет проводить биопсию, эксцизию шейки матки бескровно, безболезненно, без травматизации окружающих тканей и получить полноценный материал для гистологического исследования [33].

При выполнении эксцизии следует удалять ЗТ единым блоком, так как удаление несколькими фрагментами может затруднить ее гистопатологическую оценку, а в случае микроинвазивного заболевания – сделать невозможным определение точной глубины инвазии или полноты эксцизии во фрагментированных эксцизионных образцах. Эксцизию следует с осторожностью применять у молодых женщин, поскольку данные анализа свидетельствуют, что эта процедура является фактором риска преждевременных родов.

Выбор метода лечения для отдельной пациентки зависит от многих факторов: тяжести поражения, типа ЗТ, возраста, желания в будущем планировать беременность, анамнеза, оснащенности клиники и опыта врача.

Принципы лечения ЦИН:

Лечить всю ЗТ, на глубину не менее 7 мм (при экзоцервикальных поражениях). При наличии ЗТ III типа, если ЗТ полностью не визуализируется, присутствуют признаки железистого поражения или инвазии, имеется расхождение результатов цитологии и биопсии **абляция противопоказана!** В этом случае необходима конусовидная эксцизии.

В России лечение ЦИН III и Ca in situ находится в ведении онкогинеколога.

Тактика ведения женщин с ЦИН I в биоптате

ЦИН I характеризуется высоким уровнем спонтанной регрессии и низким уровнем прогрессии этих поражений. Алгоритм ведения пациенток с ЦИН I четко не определен. Ведение пациенток с ЦИН I требует активного наблюдения с использованием цитологического исследования и кольпоскопии, однако хирургическое лечение, как правило, можно не проводить в течение 1,5–2 лет ввиду возможной спонтанной регрессии у молодых женщин [32].

Существуют два тактических варианта, выбор основан на предпочтениях пациентки и врача:

1. Наблюдение ЦИН I с цитологическим контролем через 6 и 12 месяцев или ВПЧ-тестированием через 12 мес. После двух последовательных отрицательных цитологических результатов или негативного ВПЧ-теста пациентка подлежит рутинному скринингу, в случае повторного результата цитологического исследования, соответствующего \geq ASC-US, или положительного ВПЧ-теста – направить на кольпоскопию.

Проводится лечение УГИ, лечение БВ, обязательное восстановление микробиоценоза влагалища. Применение аллоферона (Аллокин-Альфа) 1.0 мл подкожно через день, курс 6 инъекций или изопринозин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом 10–14 дней.

Однако нет гарантии того, что степень поражения была определена верно, поэтому возможно активное прогрессирование заболевания.

1. Лечение ЦИН I методами абляции или эксцизии. Оба метода приемлемы при удовлетворительной кольпоскопии (ЗТ I или II типа).

2. В случае неудовлетворительной кольпоскопии (ЗТ III типа), при наличии поражения в эндоцервикальном образце и у женщин с рецидивом ЦИН рекомендуется диагностическая эксцизия.

Активное ведение пациенток с ЦИН I с применением абляции или эксцизии рекомендовано:

- при неудовлетворительных результатах кольпоскопии,
- при обширном поражении,
- персистенции ЦИН I более 18 мес,
- при возрасте пациентки старше 35 лет
- нежелании женщины посещать врача регулярно.

Тактика ведения женщин с ЦИН II/III в биоптате

Поражения HSIL сопровождаются значительным риском трансформации в рак шейки матки, поэтому требуют активного лечения.

ЦИН II/III считаются предраковыми поражениями, они чаще персистируют и прогрессируют, чем регрессируют, и поэтому должны подвергаться лечению (исключение составляют ЦИН II/III у беременных и ЦИН II у юных женщин).

Предпочтение, безусловно, следует отдавать эксцизионным методам лечения (петлевая эксцизия или конизация), а не деструктивным, поскольку конизация позволяет получить биоматериал, пригодный для гистологического исследования, что гарантирует врачу объективные данные о стадии патологического процесса [32].

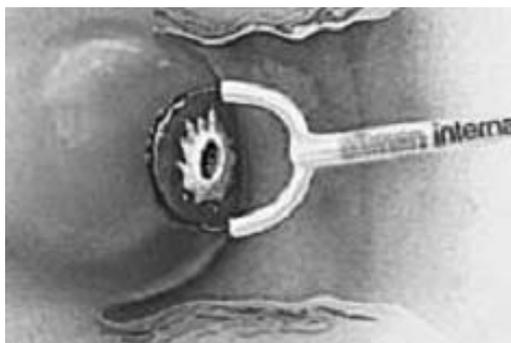


Рис. 20

Эксцизия необходима:

- при большой площади поражения,
- несовпадении цитологического и кольпоскопического заключений,
- рецидиве заболевания,
- при неудовлетворительной кольпоскопии (ЗТ III типа, когда поражение локализуется внутри цервикального канала и недоступно визуализации при кольпоскопии
- онкогинекологи проводят лечение пациенток с ЦИН III

Особенности тактики ведения ЦИН у девочек-подростков и юных женщин

У юных женщин с ЦИН I предпочтительна тактика наблюдения, только при наличии ЦИН III – лечение. Девочки-подростки и юные женщины с ЦИН I наблюдаются в течении 2 лет с повторными цитологическими исследованиями через 12 и 24 месяца. Кольпоскопическое исследование необходимо, если в мазке через 12 мес. \geq HSIL или через 24 мес. \geq ASC-US.

Обязательное лечение УГИ, лечение БВ, восстановление микробиоценоза влагалища.

Особенности тактики ведения ЦИН у беременных

Лечение ЦИН I во время беременности не проводится. ЦИН II/III у беременных наблюдают посредством цитологического исследования и кольпоскопии с интервалом 1 раз в 3 мес до послеродового периода. Контрольное цитологическое исследование и кольпоскопия рекомендуются не ранее чем через 6 недель после родов [33].

При наличии ЦИН у беременных обязательно является лечение УГИ, лечение БВ, восстановление микробиоценоза влагалища

После с 14 недель гестации целесообразно проведение интерферонотерапии с применением препарата Виферон рекомбинантного интерферона-альфа2b человека в виде геля и ректальных суппозиторий, повторные курсы проводятся в 22–24 недели, в 32–34 недели беременности:

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки – Виферон гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36000 МЕ/г вводится интравагинально по 2 мл, 2 раза в сутки через 12 часов, в течение 10 дней, в сочетании с применением ректальных суппозиторий Виферон (интерферон альфа-2b) 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов, в течение 10 дней [9, 28].

Особенности ведения пациенток с ЦИН в постменопаузе

Наибольший уровень заболеваемости раком шейки матки наблюдается у женщин старше 45 лет. В то же время диагностика заболевания шейки матки в постменопаузе может быть затруднена. Эстрогенная недостаточность приводит к развитию атрофии слизистой цервикса и втягиванию зоны стыка эпителия в эндоцервикс.

Если до менопаузы только 8 % ЦИН находятся эндоцервикально, то после менопаузы уже 48 % ЦИН располагаются в канале.

Поэтому при выявлении кольпоскопически ЗТ 3 и наличии аномального цитологического мазка необходимо **проведение кюретажа эндоцервикса, (тестирование на ВПЧ) и конизация шейки матки.**

При подозрении на поражение низкой степени ЦИН I необходимо проведение санации и гормонального лечения до повторного исследования.

При получении аномального мазка высокой степени – санация и кюретаж эндоцервикса, конизация.

Использование эстрогенной терапии наиболее простой способ улучшить эффективность кольпоскопии. Эстрогены способствуют вывороту эндоцервикальной слизистой оболочки, расширению цервикального канала с образованием слизи, которая благодаря своей прозрачности улучшает визуализацию эндоцервикса.

Маленькие дозы эстрогенов достаточны для коррекции атрофии, исчезновения небольших атипий ЦИН I–II, связанных с атрофией!!! (Ж. Маршетта, Ф. Декамп)

Предварительная санация влагалища и местная гормональная терапия в течение 15 дней улучшает условия обследования женщин в постменопаузе и облегчает интерпретацию проведенного цитологического исследования мазков и кольпоскопического исследования.

В арсенале средств гинекологов появился новый препарат Триожиналь – средство, регулирующее равновесие микрофлоры влагалища, содержащий эстрогенный и гестагенный компоненты. Локальное насыщение эстриолом и прогестероном обеспечивает колонизацию влагалища живыми палочками Додерляйна – третьим активным компонентом препарата *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*, принадлежащими штамму, который известен своей резистентностью к ряду противомикробных препаратов. При этом создается сходная с физиологической среда во влагалище. Способ применения традиционный – капсулу вводят глубоко во влагалище, смочив ее в небольшом количестве воды для ускорения растворения препарата. При атрофических вульвовагинитах, обусловленных дефицитом эстрогенов: по 2 капсулы в сутки в течение 20 дней до облегчения симптомов, затем по 1 капсуле в сутки. Доза корректируется в зависимости от достигнутого эффекта.

Таблица 4

Капсулы вагинальные	1 капс.
лиофилизированная культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini</i>	341 мг*,
что соответствует содержанию жизнеспособных лактобактерий	1×10^8 – 2×10^9 КОЕ
Эстриол	0.2 мг
прогемтерон	2.0 мг

В случае подготовки пациенток в постменопаузе к плановым гинекологическим операциям с целью профилактики послеоперационных осложнений (в составе комплексной терапии) Триожиналь применяют по 2 капсулы в сутки в течение 14 дней.

Особенности ведения ВИЧ-инфицированных пациенток с ЦИН

У ВИЧ-инфицированных пациенток с ЦИН I наблюдение недопустимо. Объем оперативного лечения – эксцизия. При ЦИН II/III проводят эксцизию или конизацию. ЦИН III ведут онкологи.

Принимая во внимание, что степень поражения шейки матки напрямую ассоциирована со степенью развития ВИЧ-инфекции и зависит от уровня иммунного статуса, после лечения ЦИН части ВИЧ-инфицированных пациенток необходимо проведение антиретровирусной терапии.

При выявлении ЦИН антиретровирусную терапию необходимо назначать при: обнаружении ВПЧ ВКР 16 или 18 типа; при рецидиве ЦИН после ранее проведенного оперативного вмешательства [20]. Назначение антиретровирусной терапии проводится врачом-инфекционистом.

Наблюдение после лечения ЦИН

Уровень остаточных поражений/рецидивов после лечения ЦИН составляет 5–15 %, большинство из них обнаруживают в течение первых двух послеоперационных лет.

В период наблюдения после лечения используют те же методы, что и для диагностики перед лечением: цитологию, кольпоскопию и ВПЧ-тестирование. Чувствительность ВПЧ-теста в идентификации остаточных/рецидивных ЦИН II/III и прогностическая ценность его негативного результата превосходят аналогичные показатели цитологического исследования.

Отрицательный ВПЧ-тест через 6 мес. после лечения ЦИН II/III или 3 последовательных негативных цитологических результата, полученных с 6-месячным интервалом, позволяют перевести пациентку на ежегодное цитологическое исследование. При положительном ВПЧ-тесте или цитологии \geq ASC-US необходимо кольпоскопическое исследование.

Если ЦИН II/III присутствует в краях иссеченного конуса или в материале, полученном из оставшейся части канала сразу после эксцизии, необходимо цитологическое исследование с получением эндоцервикального образца через 4–6 мес., для жен-

щин старшего возраста предпочтительна повторная процедура эксцизии. У женщин с гистологически верифицированной остаточной/рецидивной ЦИН II/III допустимы повторная процедура эксцизии или гистерэктомия.

Комитетом под руководством Махмуда Шафи (Великобритания), в тесном сотрудничестве с Катей Бехренс и Томасом Ленингом (Германия) был разработан общепризнанный документ, определяющий стандарты лечения ЦИН.

Европейские стандарты качества лечения ЦИН

1. Принимая во внимание, что нет никакой очевидно превосходящей консервативной хирургической тактики для диагностики и лечения ЦИН, эксцизия является более предпочтительной в связи с возможностью лучшей гистологической оценки материала.

2. Аблационные методы приемлемы в случаях, когда: вся зона трансформации визуализируется, нет данных за железистую патологию, нет подозрений на инвазивный процесс, нет расхождений между гистологией и цитологией.

3. Криодеструкцию следует использовать для лечения только легких ЦИН, причем рекомендуется двухэтапное воздействие во время одной процедуры.

4. Если в качестве лечебного воздействия используется эксцизия, необходимо стремиться удалить патологический очаг одновременно. В протоколе гистологического исследования должно быть указано состояние краев удаленного участка ткани (патологический очаг должен быть удален в пределах здоровых тканей).

5. При поражениях экзоцервикса необходимо удалять ткань на глубину 6 мм.

6. Тактика лечения цервикальной патологии при первом посещении («смотри и лечи») может быть использована только там, где ЦИН подтверждается гистологически при проведении большинства биопсий, то есть где достигнут показатель подтверждения ЦИН в 90 и более % взятого биопсийного материала.

Лечение при первом посещении должно использоваться только в исключительных случаях, чтобы снизить вероятность вмешательств без показаний.

7. ЦИН, распространяющийся на края удаленной при эксцизии ткани, приводит к более высокой частоте рецидивов, но не требует повторной эксцизии, если: -вся зона трансформации визуализируется,

- нет данных о железистой патологии,
- нет подозрений на инвазивный процесс,
- женщинам до 50 лет.

8. Женщины старше 50 лет с неполной эксцизией ЦИН по эндоцервикальному краю находятся в группе высокого риска по продолжению заболевания. Тщательный цитологический контроль – минимальное требование для ведения таких пациенток, как альтернатива возможна повторная эксцизия.

9. Женщины с аденокарциномой *in situ* при желании сохранить детородную функцию могут ограничиться локальной эксцизией патологического очага. При неполной эксцизии эндоцервикального края требуется повторная эксцизия в пределах здоровых тканей для исключения скрытого инвазивного процесса.

10. Микроинвазивный сквамозный рак стадии 1a ФИГО может лечиться методом эксцизии, если:

- поражение может быть удалено в пределах здоровых тканей (края свободны от ЦИН и злокачественного процесса).

Если злокачественное поражение удалено, но ЦИН распространяется на край удаленного участка, то должно быть проведено повторная эксцизия для удаления ЦИН и исключения злокачественного процесса. Это должно быть выполнено даже в тех случаях, когда запланирована гистерэктомия, что бы исключить скрытый злокачественный процесс, требующий радикальной хирургии.

- гистология должна быть рассмотрена специалистом по гинекологической патологии.

Профилактика – вакцинация

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) определила, что ПВИ – вакциноуправляемая инфекция, а предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой РШМ [3, 24, 25, 38].

В настоящее время в мире и в России зарегистрировано две вакцины против ВПЧ – бивалентная вакцина Церварикс R (регистрационный номер ЛСР-006423/08 от 11.08.2008 г., последние изменения от 15.02.2013 г., производства Глаксо СмитКляйн Байолоджикалз с.а., Бельгия) и квадριвалентная вакцина Гардасил R (регистрационный номер ЛС-002293 от 24.08.2011 г., производства Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

Профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована ведущими профессиональными ассоциациями/организациями мира:

- Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ),
 - Европейским центром контроля заболеваний (ECDC),
 - Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO),
 - Американским онкологическим обществом (ACS),
 - Обществом онкогинекологов (SGO),
 - Европейским обществом специалистов в области онкогинекологии (ESGO),
 - Национальным объединенным заключением SOGC–GOC–SCC,
 - Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG)
- и др.

Вакцины против ВПЧ:

- неинфекционны;
- не способны вызывать инфицирование ВПЧ;
- не содержат тиомерсал, который входит в состав некоторых других вакцин в качестве консерванта;
- успешно стимулируют продукцию нейтрализующих антител.

Принципы вакцинации базируются на двух главных характеристиках адаптивного иммунитета: специфичности и клеточной

памяти. Иммуитет против ВПЧ является типоспецифическим, или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом (см. табл. 5). Введение вакцины приводит к стимуляции выработки антител. Все антитела сходны по структуре, но имеют отличия в специфичности связывания антигена [3, 5, 11, 17, 50, 59].

Антитела синтезируются В-лимфоцитами, которые имеют определенную ограниченную продолжительность жизни, поэтому стимуляция клеточной памяти при вакцинации – чрезвычайно важный компонент. Благодаря клеточной памяти при будущем контакте с возбудителем-антигеном запускается процесс новой выработки нейтрализующих антител, что важно для создания долговременного иммунитета. Контакт с антигеном приводит к созданию комплекса антиген–антитело, который легко распознается цитотоксическими клетками организма, пораженная клетка разрушается, лизируется и выводится из организма вместе с генным материалом ВПЧ. Дополнительно к антигену в вакцину вводятся специальные вещества-адъюванты, которые содержатся практически во всех вакцинах и способствуют усилению иммунного ответа [24, 63].

В настоящее время известно, что профилактическая вакцина зарегистрирована более чем в 117 странах мира. Национальные программы ВПЧ-вакцинации рекомендованы в 44 странах, причем в 39 странах за счет государственного финансирования.

Обе вакцины в установленном порядке зарегистрированы Министерством здравоохранения РФ, одобрены и рекомендованы для программ массовой вакцинации ВОЗ, накоплен достаточный опыт их применения. В России вакцинация против РШМ в 2007 г. была одобрена Правительством страны.

Таблица 5

Сравнительная характеристика вакцин против ВПЧ

	Церварикс ®	Гардасил ®
Характеристика	ASO4-адьювантная бивалентная ВПЧ-вакцина	Квадривалентная ВПЧ-вакцина
Регистрационный номер	ГлаксоСмитКляйн Байолджикалз с.а., Бельгия	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
Производитель	2008	2006
Адьювант	ASO4 (Al (OH)3+MPL)	AAHS
Состав	<p>Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл:</p> <p>L1 белки ВПЧ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тип 16 – 20 мкг; • тип 18 – 20 мкг <p>Вспомогательные вещества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-о-дезацил-4'-моно фосфорил липид А; • алюминия гидроксид; • натрия хлорид; • натрия дигидрофосфата дигидрат; • вода для инъекций 	<p>Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл:</p> <p>L1 белки ВПЧ: 120 мкг</p> <ul style="list-style-type: none"> • тип 6 – 20 мкг; • тип 11 – 40 мкг; • тип 16 – 40 мкг; • тип 18 – 20 мкг <p>Всего 120 мкг</p> <p>Вспомогательные вещества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • алюминий в виде адьюванта алюминия гидроксифосфат-сульфата аморфного – 225 мкг; • натрия хлорид – 9,56 мг; • L-гистидин – 780 мкг; • полисорбат 80 – 50 мкг; • натрия борат – 35 мкг; • вода для инъекций
Показания	Профилактика персистирующей инфекции, предраковых поражений шейки матки и РШМ (плоскоклеточного и аденокарциномы) у девочек и женщин 9–45 лет	<p>Профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (condyloma acuminata). <p>Профилактика предраковых диспластических состояний у детей и подростков в возрасте 9–17 лет и у молодых женщин в возрасте 18–45 лет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);

		<ul style="list-style-type: none"> • внутриэпителиальной неоплазии вульвы степеней 2 и 3 (VIN 2/3); • цервикальной внутриэпителиальной неоплазии степеней 2 и 3 (CIN 2/3);
Схема введения вакцины	0–1–6 мес.*	0–2–6 мес.**
Место введения	Дельтовидная мышца	
Нежелательные явления (не более 0,1% случаев)	Местные реакции: покраснение, припухлость, болезненность и зуд в месте введения. Продолжительность реакций не превышает 5 сут. и не требует назначения медикаментозной терапии. Общие реакции: головная боль, кратковременное повышение температуры тела. В структуре общих (системных) реакций чаще всего встречались лихорадка, тошнота, назофарингит, головокружение и понос. Отмечены отдельные случаи гастроэнтерита и воспаления органов малого таза	
Противопоказания	Повышенная чувствительность (гиперчувствительность) к активным компонентам и наполнителям вакцины. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов. Беременность. Сильные реакции (подъем температуры выше 40°С, отек, очаги гиперемии в месте инъекции диаметром 8 см и более) или осложнения (анафилаксия, коллапс, энцефалические реакции, афебрильные судороги) при введении 1-й дозы вакцины. Острые заболевания и обострения хронических заболеваний	

Примечания: * Первая инъекция – в назначенный день, вторая инъекция – через 1 мес. после первой, третья инъекция – через 6 мес. после первой. ** Первая инъекция – в назначенный день, вторая инъекция – через 2 мес. после первой, третья инъекция – через 6 мес. после первой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бычкова О.С.* Этапная комбинированная терапия папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 18–19.

2. *Байрамова Г.Р.* Клинические особенности и эффективность различных методов терапии Бактериального вагиноза: Дис. ... канд. мед. наук.– М., 1992.

3. Вакцинальная профилактика ВПЧ ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области Информационно-методическое письмо. МОНИИАГ. – 2010. – 39 с.

4. *Ван Крог., Лейси Д., Гросс Г. и др.* Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок // ЗППП. – 2001.

5. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А.* Папилломавирусная инфекция. – М.: Медицинская книга, 2006. – 76 с.

6. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

7. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г.* Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

8. *Ершов В.А., Нарвская О.В.* Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. – СПб.: Человек, 2007. – 79 с.

9. *Зароченцева Н.В., Серова О.Ф., Малиновская В.В., Метелева Е.А., Кещьян Л.В., Торшина З.В.* Папилломавирусная инфекция у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 6. – С. 75–78.

10. *Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Джиджихия Л.К., Метелева Е.А., Баринова И.В., Демина О.Д.* Возможности применения препарата Аллокин-альфа у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени // Российский вестник акушера гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 98–101.

11. Инструкция по применению препарата Церварикс ЛРС-006423/08-140-111.

12. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И.* Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем: Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. – С. 448–513.

13. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е.И., Москвин И.И.* Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. – СПб.; В. Новгород.: Тактик-Студио, 2007. – 64 с.

14. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз.– СПб., 2001.– 364 с.

15. *Киселев В.И., Киселев О.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – СПб.; М.: Роза мира, 2003.

16. *Киселев В.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. – 180 с.

17. *Козаченко В.П.* Рак шейки матки // Современная онкология. 2001. – Т. 2, № 2. – С. 2–4.

18. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. – М.: Триада-Х, 2003. – 439 с.

19. *Короленкова Л.И.* Снижение вирусной нагрузки определенной методом гибридного захвата у больных с тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокин-альфа // Акушерства и гинекологии. – 2012. – № 4-2. – С. 1–4.

20. *Краснопольский В.И., Гафуров Ю.Т., Сундуков А.В., Назаренко Т.А.* Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных: Методические рекомендации. – М., 2014. – 53 с.

21. *Кулаков В.И. и соавт.* Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология. – 2000. – № 1 (2). – С. 4–6.
22. *Кумыкова З.Х., Уварова Е.В.* Распространенность и естественное течение ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье подростков. – 2009. – № 5. – С. 37.
23. *Малиновская В.В., Доскин В.А., Зайцева О.В. и др.* Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. – М., 2009. – С. 4–5.
24. *Минкина Г.Н.* Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2007. – № 6. – С. 47–51.
25. *Роговская С.И.* Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 15–20.
26. *Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Некрасов П.И., Полонская Н.Ю.* Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпетической инфекции // Акушерства и гинекологии. – 2012. – № 2-4. – С. 1–9.
27. *Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: Гэотар-Медиа, 2005.
28. Папилломавирусная инфекция и беременность: Информационно-методическое письмо. МОНИИАГ. – 2010. – 24 с.
29. Прибор элетро-радиохирургический Сургитрон DF 120. Руководство по эксплуатации. – 2010. – 58 с.
30. *Тютюнник В.Л.* Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека.– 2005. – № 2 (98). С. 20–24.

31. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. – 2009. – № 5. – 8 с.
32. Сафронникова Н.Р. Превентивная онкогинекология. – СПб.: КОСТА, 2007. – 207 с.
33. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-инфо, 2012. – 190 с.
34. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика): Учебно-методическое пособие. – СПб.: Диалект, 2008. – 83 с.
35. Адаптировано из: Goodman A, Wilbur DC. N Engl J Med. 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.
36. Адаптировано из: Pagliusi SR et al. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004; 25:569–578.
37. Адаптировано из: Pagliusi SR et al. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004; 25:569–578.
38. Alan G. Cervical cancer screening in the early postvaccine era. Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 35. – P. 537–548.
39. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 1–17.
40. Burchell A.N., Winer R.L., Sanjosev S., Franco E.L. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006; Vol. 24, S3:52–61.
41. Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis Cervical Cancer control, priorities and directions. Int J Cancer. 2004, 108, 329–333 (EUROGIN).

42. *Giannini S.L., Hanon E., Moris P., et al.* Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1VLP vacЦИHe formulated with the MPL/ aluminium salt combination (ASO4) compared to aluminium salt only. *VacЦИHec.2006*; 24:5937–5949.

43. *Cox J.E., Lorincs A.T., Shiffman M.H. et al.* Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995.

44. *Franko E.L., Villa L.L., Richardson H., Roman T.E.* Epidemiology of Cervical Human Papillomavirus Infection. In Franco E. & Mosonogo J., editors. *New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention*. Oxford Blackwell Science 1997. – P. 14–22.

45. *Ferguson A.W., Svoboda-Nevman S.M., Frank T.S.* Analysis of human papillomavirus infection and molecular alterations in adenocarcinoma of cervix. *Mod Pathol* 1998.

46. *Hall S., Lorins A., Shah F. et al.* Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by Hybrid Capture correlation with cytology and histologic diagnosis of squamous intraepithelial lesions of cervix. *Gynecol.*

47. *Keam S.J., Harper DM.* Human papillomavirus types 16 and 18 vacЦИHe/ Drugs 2998\$ 68 (3): 359–372.

48. *Koutsky L.A., Kiviat N.B.* Genital human papillomavirus // *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. / Eds. K.K. Holmes, P.A. Mardh, P. Sparling et al. – New York, NY: McGraw-Hill, 1999. – P. 347–359.

49. *Munoz N. et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 518–527.

50. *Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vacЦИHe against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year and-of-study

analysis of the randomized, double – blind PATRICIA trial. Published online November 2011.

51. *Einstein M.H., Baron M., Levin M.J. et.al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5:705–19; PMID:19684472; DOI:10.4161/hv.5.10.9518.

52. *Moscicki A.B.* Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // *Obstet. Gynecol. Clin. Nam.* – 2008. – Vol. 35. – P. 633–643.

53. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008. Источник: Zdorovie-devochki.ru

54. *Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et.al.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year and-of-study analysis of the randomized, double – blind PATRICIA trial. Published online November 2011.

55. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1–24.

56. *Rosenfeld W.D., Vermund S.H., Wentz S.J. et al.* High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents // *AJDS.* – 1999. – Vol. 143. – P. 1443–1447.

57. *Rental M.* Transmission of high – risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant. *J Clin Microbiol* 2005; 43:376–381.

58. *Sach K.V., Kessis T.D., Sach F. et al.* Human papillomavirus investigation of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3, some of whom progressed to invasive cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1996.

59. *Syrajnen S., Puranen M.* Infections in children. The potential role of material transmission. *Crit Rev Biol Med* 2000;11:259–274.

60. *Shah K.V.* Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infekt Dis J* 1998; 17: 372–376.

61. *Syrajnen S., Puranen M.* Infections in children. The potential role of material transmission. *Crit Rev Biol Med* 2000; 11:259–274.

62. *Tristan A., Flander A.* Human papillomavirus (including vacЦИНes). *Obstet. Gynecol. Reprod. MediЦИНе*. – 2007. – № 17. – P. 324–329. ross G.E.&Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection. *A Clinical Atlas* 1997.

63. *Tseng C.J.* Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relations nip between infection rate and mode of delivery. 1998; 91:92–96.

64. *Tenti P., Zappatore R., Migliora P.* Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999; 93:4:475–479.

65. *Parkin D.M., Bray F.* The burden of HPV-related cancers. *VacЦИНе* 2006; 24: Suppl 3: 11–25.

66. *Verboon-Maciolek M.A., Gerards L.J., Stoutenbeek P., van Loon A.M.* Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2001. – 145 (4). – P. 153–156.

67. *Walts D.H.* Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus. *Am J Obstet Cynecol* 1998; 178:365–373.

68. *Walts D.H.* Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus. *Am J Obstet Cynecol* 1998; 178:365–373.

Вопросы и ответы:

1. Этапы инфекционного ПВИ процесса:

А. первичная ИППП

Б. персистенция генома вируса в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц и поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном;

В. индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность генома;

Г. селекция и активное размножение клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК и рост опухоли

Д. все перечисленное

2. Пути передачи и инфицирования ВПЧ:

А. Половой, вертикальный и бытовой пути

Б. Только половой путь

Г. Вертикальный и бытовой путь

3. Основные методы диагностики заболеваний шейки матки

А. Сбор анамнеза. Осмотр.

Б. Цитологический метод, расширенная кольпоскопия, ВПЧ-тест (качественный и количественный), гистологическое исследование биоптата шейки матки и выскабливание слизистой оболочки цервикального канала

В. TruScreen

Г. Обследование на УГИ: микроскопия мазка, посев на УПФ, ПЦР диагностика ИППП

4. Основная цель кольпоскопии

А. Оценка состояния экзоцервикса, вульвы и влагалища

Б. выявление очагов и границ поражения

Г. дифференцировка доброкачественных и злокачественных изменений

Д. осуществление прицельной биопсии и взятие цитологических мазков

Е. Все перечисленное.

5. *Какие аномальные кольпоскопические картины Вам известны:*

- А. АБЭ, мозаика, пунктация
- Б. Зона трансформации, АБЭ, мозаика, пунктация
- В. АБЭ, йод-негативная зона, зона трансформации

6. *Назовите кольпоскопические признаки инвазивной карциномы:*

- А. АБЭ, мозаика, пунктация, атипические сосуды
- Б. атипические сосуды, экзофитные поражения, некроз, изъязвления, неоднородная поверхность новообразования
- В. АБЭ, йод-негативная зона, неоднородная поверхность новообразования

7. *Показания к биопсии шейки матки:*

- А. Аномальные кольпоскопические признаки.
- Б. Слабовыраженные кольпоскопические признаки ВПЧ в сочетании с наличием высокоонкогенных типов ВПЧ.
- В. При аномальных результатах цитологического исследования (LSIL, HSIL) или цитограмма 3-5-ых классов Пап-мазков
- Г. Все перечисленное

8. *Тактика ведения ЦИН у девочек-подростков и юных женщин.*

- А. тактика наблюдения, только при наличии ЦИН III – лечение
- Б. При ЦИН I наблюдение в течении 2 лет с повторными цитологическими исследованиями через 12 и 24 месяца
- В. Динамическое кольпоскопическое исследование при получении результата цитологического мазка через 12 мес. > HSIL или через 24 мес. > ASC-US
- Г. Все перечисленное.

9. *Какие вакцины против ПВИ Вам известны?*

- А. бивалентная вакцина Церварикс R
- Б. квадривалентная вакцина Гардасил R

Г. бивалентная вакцина Церварикс R и квадριвалентная вакцина Гардасил R

10. При выборе метода лечения доброкачественных процессов и предрака шейки матки необходимо стремиться к соблюдению двух основных принципов:

А. обеспечение надежного излечения и достижение снижения рецидивов заболевания.

Б. применение органосохраняющих и щадящих методов лечения у женщин молодого возраста.

Г. все перечисленное

Ответы

1 – Д, 2 – А, 3 – Б, 4 – Е, 5 – А, 6 – Б, 7 – Г, 8 – Г, 9 – Г, 10 – Г

Оглавление

Актуальность	3
Классификация заболеваний шейки матки.	4
Классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий	6
Этиология	7
Этапы инфекционного процесса ПВИ	12
Пути передачи и инфицирования ВПЧ.	14
Течение папилломавирусной инфекции	15
Факторы риска развития ПВИ и РШМ.	15
Современные методы диагностики заболеваний шейки матки	17
Цитологический метод.	18
Кольпоскопия	24
ВПЧ-тестирование	32
Морфологический метод.	34
Тактика ведения пациенток	36
Тактика ведения пациенток с ЦИН.	46
Особенности ведения ВИЧ-инфицированных пациенток с ЦИН	53
Наблюдение после лечения ЦИН	53
Европейские стандарты качества лечения ЦИН	54
Профилактика – вакцинация	56

Список литературы.....	60
Вопросы и ответы.....	67

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) : Учебное пособие / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия. – М. : Политехника-Сервис, 2015. – 71 с.

ISBN 978-5-906782-75-5

Отпечатано ООО «Ай-Пи»
Санкт-Петербург, ул. Некрасова, 40.
Подписано в печать 30.09.2015 г.
Формат 60×90 1/16. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,0
Тираж 5000 экз. Заказ 63.
