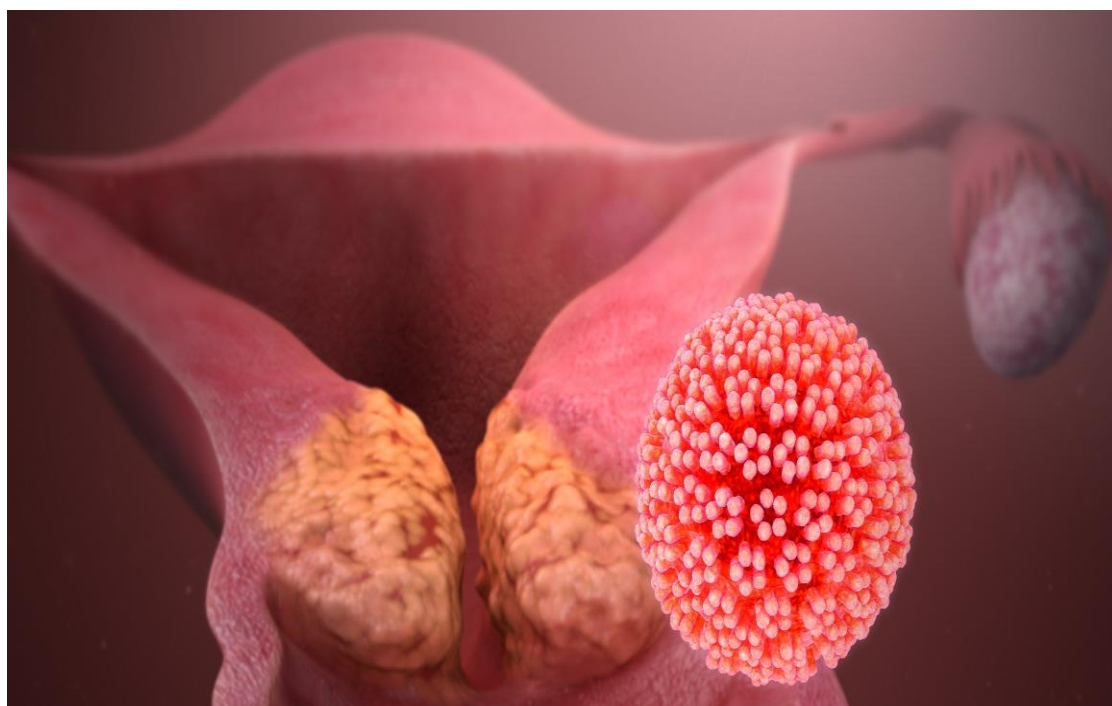


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ
ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Ж.Н. МЕДВЕДЕВА, А.С. ПОДГОРНАЯ, А.Ю. ЗАХАРКО, О.В. МУРАШКО

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2021

Составители:

Ж.Н. Медведева, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.С. Подгорная, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог (заведующий отделением) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.Ю. Захарко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

О.В. Мурашко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

Т.Н. Захаренкова, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент;

Л.М. Казакова, врач-акушер-гинеколог первой квалификационной категории, заведующий женской консультацией филиала №1 УЗ «Гомельская центральная городская поликлиника»;

А.В. Узлова, врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Ж.Н. Медведева, Цервикальные интраэпителиальные неоплазии / Ж.Н. Медведева, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021. – 40 с.

В пособии освещены вопросы этиологии, классификации, клиники, диагностической и лечебной тактики при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях. Практическое пособие предназначено для врачей-акушеров-гинекологов поликлиник и стационаров.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол №12 от 27.10.2021г.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ	ацетобелый эпителий
АКК	аномальная кольпоскопическая картина
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВПЧ ВКР	вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
ЗТ	зона трансформации
РШМ	рак шейки матки
ЦИН (CIN)	cervical intraepithelial neoplasia - цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЭХВЧ- конизация	электрорадиохирургическая высокочастотная конизация шейки матки
AIS	endocervical adenocarcinoma in situ - эндоцервикальная аденокарцинома in situ
AGS	atypical glandular cells - атипичные железистые клетки
ASCUS	atypical squamous cells of undetermined significance - атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ASC-H	atypical squamous cells can't not exclude - атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL
CIS	carcinoma in situ - инвазивная плоскоклеточная карцинома
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени
LEEP	loop electrosurgical excision procedure - петлевая электрохирургическая эксцизионная процедура
LLETZ	large loop excision of the transformation zone - большая петлевая эксцизия зоны трансформации
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy - отсутствие интраэпителиальных поражений

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность	4
Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN).....	4
Этиология и патогенез.....	5
Классификация	9
Клиническая картина	12
Методы диагностики	12
1. Цитологический метод	13
2. ВПЧ-тестирование	13
3. Расширенная кольпоскопия	16
4. Биопсия шейки матки	22
5. Иммуноцитохимическое исследование	23
Объективные причины гиподиагностики CIN	25
Рекомендуемый алгоритм цервикального скрининга	26
Алгоритмы ведения пациенток с CIN	26
Диспансерное наблюдение после лечения CIN	32
Вакцинопрофилактика против ВПЧ	34
Список литературы	38

АКТУАЛЬНОСТЬ

К заболеваниям шейки матки, предшествующим инвазивному раку шейки матки (РШМ), относят дисплазии эпителия или цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN).

В Республике Беларусь в общей структуре онкологической заболеваемости РШМ занимает 7-е место, а среди органов репродуктивной системы — 4-е место после рака молочной железы, эндометрия и яичников [14]. РШМ является первой злокачественной опухолью, в отношении которой установлена вирусная этиология (ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) обнаруживается более чем в 99% случаев РШМ). Длительная персистенция вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 месяцев – 3 лет может привести к развитию CIN средней (II) или CIN тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10 – 15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиваться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS). Среди всех случаев РШМ 70–80 % составляет плоскоклеточный рак, 10–25 % – аденокарцинома. Частота перехода CIN в карциному *in situ* (CIS) варьирует от 40 до 64 % [16].

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеет раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Профилактическая вакцинация против ВПЧ ВКР дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ.

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) – это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры [16].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии инициируются персистирующей инфекцией, вызванной ВПЧ ВКР, которая поддерживает прогрессию повреждений до инвазии. CIN I характеризуется высокой вероятностью регрессии и не относится к предраку шейки матки, небольшая часть CIN I переходит в CIN II-III - истинные предраковые поражения. Возможно развитие CIN II-III без формирования CIN I. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии предшествуют развитию РШМ на протяжении нескольких лет и даже десятилетий.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Главным этиологическим фактором развития CIN и РШМ является ВПЧ ВКР - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы [13]. ВПЧ представляют собой широко распространённую и вариабельную группу вирусов, поражающих эпителий кожи и слизистых оболочек и обладающих онкогенным потенциалом (рисунок 1).

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

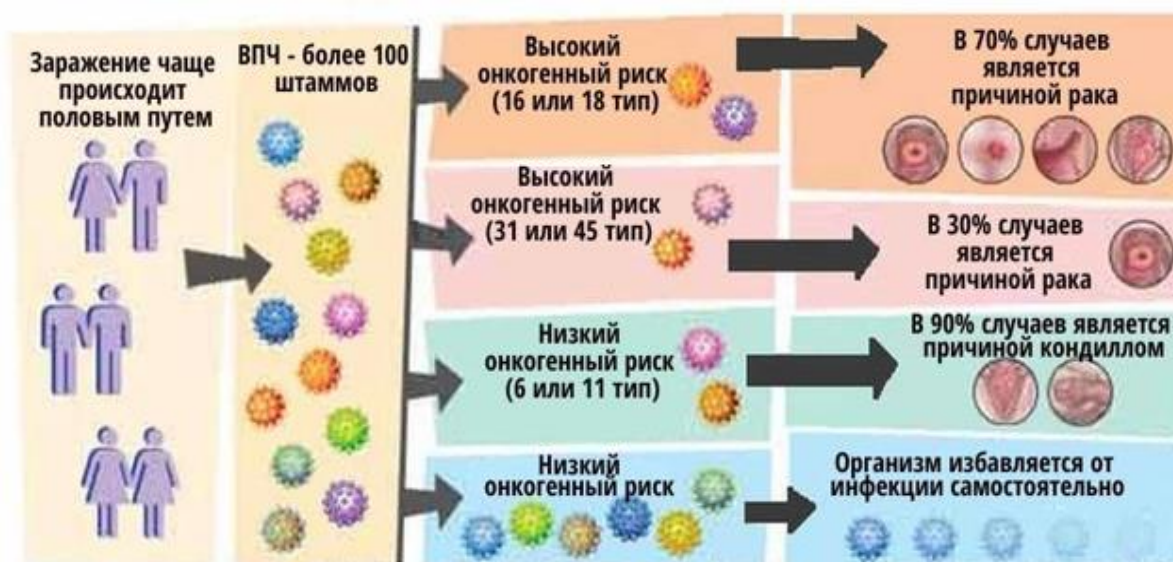


Рисунок 1. – Вирус папилломы человека

Инкубационный период составляет 1–6 месяцев, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаруживается на 6-м месяце. ВПЧ ВКР поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межакантотических пространствах, окруженных сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, «точно» определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток, является морфологическим субстратом аномальных кольпоскопических картин (АКК), таких как ацетобелый эпителий (АБЭ) различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктуация, сосочки, гребни, пласты [10, 16].

Течение папилломавирусной инфекции

Формы ВПЧ-инфекции вариабельны и подразделяются на:

- клиническую - видима невооруженным глазом;
- субклиническую - выявляется только при кольпоскопии, цитологическом или гистологическом обследовании;
- латентную - отсутствие морфологических отклонений при обнаружении ДНК ВПЧ.

ВПЧ может по-разному воздействовать на эпителий: способствовать возникновению доброкачественных образований (папиллом, кондилом) или объединению ДНК папиллома-вируса с геном клетки, что приводит к дисплазии (неоплазии) и в дальнейшем к раку (чаще всего в зоне трансформации). Характерно скрытое течение заболевания, при котором отсутствуют клинические проявления. В 30% случаев выявления ВПЧ и характерные изменения при цитологическом исследовании нередко разрешаются самостоятельно в течение 6-12 месяцев (преходящая или латентная инфекция), не оставляя повреждений или наличия ВПЧ-инфекции (рисунок 2) [10, 16].

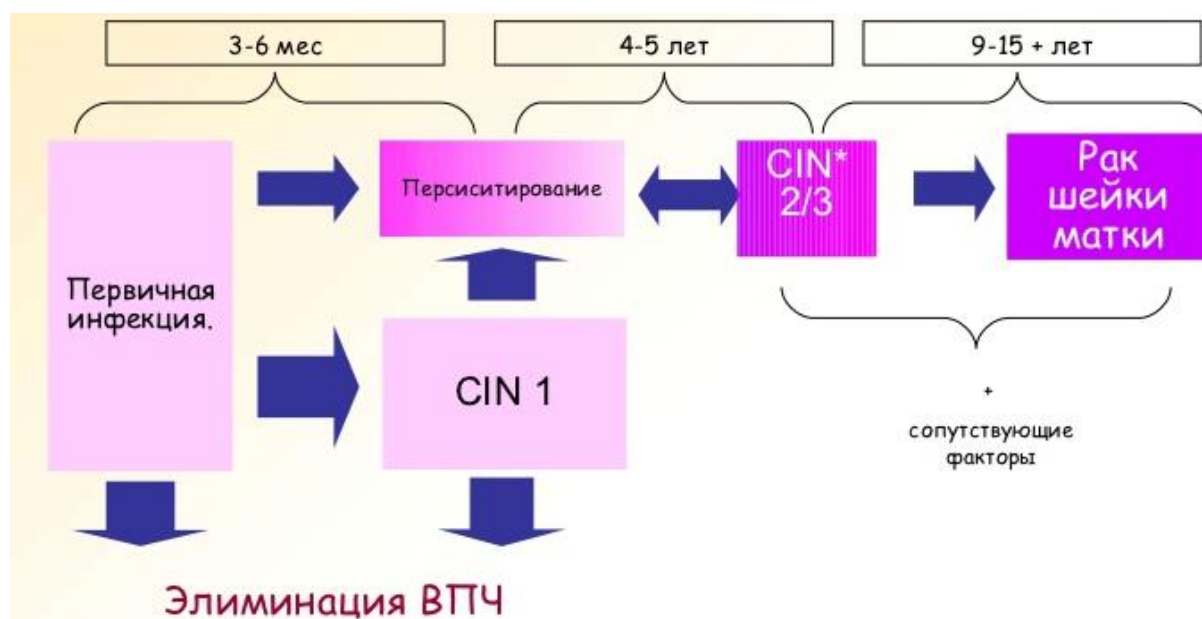


Рисунок 2. – Течение папилломавирусной инфекции

Длительная персистенция ВПЧ (более 2-х лет) является основным фактором прогрессирования неоплазий. Доказан постепенный переход от нормального эпителия к внутриэпителиальному раку через зоны диспластического эпителия. Эти зоны изменений не только сочетаются друг с другом, но также являются различными стадиями постепенного ступенчатого неопластического процесса.

Неопластические изменения возникают как в многослойном плоском эпителии влагалищной части шейки матки, так и на участках плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки в зоне трансформации и в цервикальном канале, а затем распространяются на влагалищную часть или в цервикальный канал. Дисплазия может развиваться одновременно на нескольких участках шейки матки (рисунок 3). При этом нередко возможно сосуществование разных степеней неоплазии у одной пациентки [4].

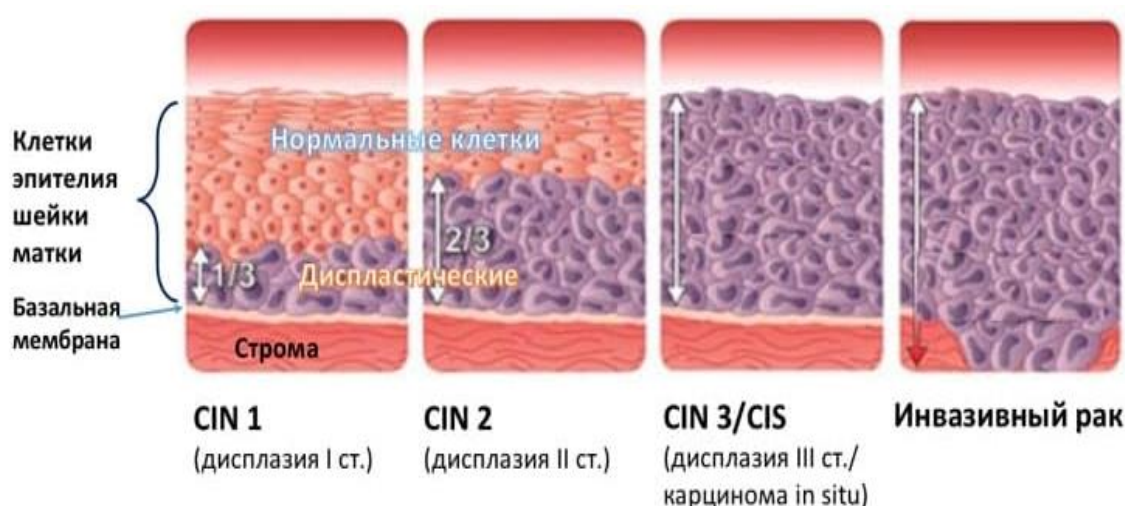


Рисунок 3 – Развитие дисплазии шейки матки

К факторам, провоцирующим развитие ВПЧ-инфекции и РШМ, относятся:

- ранее начало половой жизни,
- большое количество половых партнеров,
- инфекции, передаваемые половым путём,
- многочисленные роды,
- эндогенные факторы (снижение иммунитета, авитаминоз),

- пролонгированный прием комбинированных оральных контрацептивов ВПЧ-позитивными женщинами,
- курение, злоупотребление алкоголем.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

1. Согласно МКБ 10:

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

N87.0 Слабая цервикальная дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени (CIN I). Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL)

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

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

N87.9 Цервикальная дисплазия неуточненная

2. Классификация Папаниколау [4]:

- **1-й класс** — нормальная цитологическая картина (отрицательный результат);
- **2-й класс** — изменение морфологии клеток, которое обусловлено воспалением во влагалище и (или) шейке матки;
- **3-й класс** — единичные клетки с аномалией ядер и цитоплазмы (подозрение на злокачественное новообразование);
- **4-й класс** — отдельные клетки с явными признаками озлокачествления;

- **5-й класс** — много типично раковых клеток (злокачественное новообразование).

3. Гистологическая классификация R. M. Richart (1968) в зависимости от глубины поражения поверхностного клеточного слоя шейки матки [16]:

- **CIN I** (дисплазия слабой степени) — признаки папилломавирусной инфекции (койлоцитоз и дискератоз). Поражение до 1/3 толщины клеточного пласта;

- **CIN II** (дисплазия средней степени) — поражена 1/2 толщины клеточного слоя;

- **CIN III** (дисплазия тяжелой степени и преинвазивный рак) — поражение занимает более 2/3 клеточного слоя или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует.

4. Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ 2014 г. [25] плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) подразделяют на:

- **LSIL** - внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени;

- **HSIL** - внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени.

5. Классификация Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) в настоящее время является общепринятой цитологической классификацией заболеваний шейки матки [4].

Основные категории классификации Bethesda System:

Для оценки плоского эпителия шейки матки:

- **NILM** - negative for intraepithelial lesion or malignancy - интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы отсутствуют;

- **ASC** - atypical scuamous cells - плоскоклеточные клетки с подозрением на атипию;

- **ASC-US** - atypical scuamous cells undetermined significance - плоскоклеточные атипичные клетки неопределённого значения (клеточные

изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза CIN);

- **ASC-H** - atypical scuamous cells cannot exclude HSIL - атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (категория, занимающая среднее положение между ASC-US и HSIL);
- **LSIL** - low-grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени. LSIL включает койлоцитоз (ВПЧ инфекцию), CIN I (слабую дисплазию) и кондиломы шейки матки;
- **HSIL** - high grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени. HSIL включают CIN II (умеренную дисплазию), CIN III (тяжелую дисплазию) и преинвазивный рак (CIS);
- **CIS** - carcinoma in situ - инвазивная плоскоклеточная карцинома.

Для оценки железистого эпителия шейки матки:

- **AGC** - atypical glandular cells of favor neoplastic - железистые клетки с подозрением на атипию;
- **AGC-US** - atypical glandular cells of undetermined significance - атипические железистые клетки неясного значения;
- **AIS** - endocervical adenocarcinoma in situ - эндоцервикальная аденокарцинома in situ;
- **Adenocarcinoma** - аденокарцинома.

Выдача заключения цитологического исследования в соответствии с данной системой позволяет:

- стандартизировать формат цитологических заключений и лучшего понимания сущности предрака;
- выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC для железистого дает возможность повысить диагностическую чувствительность цитологического скрининга [16].

Таблица 1. – Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки

Система Папаниколау	Описательная система ВОЗ	CIN	Терминологическая система Бетесда
Класс 1 (норма)	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений	Норма
Класс 2 (метаплазия эпителия, воспалительный тип)	Атипия, связанная с воспалением		Реактивные изменения клеток ASC: ASCUS; ASC - Н
Класс 3 ("дискариоз")	Слабая дисплазия	CIN I, койлоцитоз	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карцинома in situ)	Тяжелая дисплазия	CIN III	
	Карцинома in situ		
Класс 5 (рак)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

У подавляющего большинства пациенток с CIN I-III отсутствуют клинические проявления (бессимптомное течение). Крайне редко встречаются «контактные» кровянистые выделения из половых путей [15].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Визуальный метод не позволяет определить интраэпителиальные поражения шейки матки. Для установления окончательного диагноза требуется комплексный подход:

- цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса,
- ВПЧ-тестирование,
- кольпоскопия,

- биопсия шейки матки с патологоанатомическим исследованием биопсийного материала,
- иммуноцитохимическое исследование соскобов шейки матки с определением маркеров пролиферации p16 и Ki-67.

1. Цитологический метод (традиционная и жидкостная цитология)

Жидкостная цитология (liquid-based cytology) является более эффективной для выявления неоплазий [17]. Методика позволяет уменьшить количество артефактов, связанных с высушиванием образцов, дает возможность избежать загрязнения проб эритроцитами и воспалительным экссудатом, что многократно уменьшает число неадекватных мазков.

Рекомендуется проведение цитологического исследования с шейки матки всем женщинам в возрасте от 21 до 65 лет с интервалом в 3 года.

При цитологическом исследовании наиболее важными диагностическими признаками являются: выявление клеточного и ядерного полиморфизма, выраженная анизохромия цитоплазмы, высокий ядерно-цитоплазматический индекс, неравномерное, грубое распределение хроматина в клетках, увеличение числа ядрышек, обнаружение фигур митотического деления.

Недостатком цитологического метода исследования является невозможность установления признаков инфильтративного роста в связи с отсутствием в цитологическом материале тканевого субстрата, это ограничивает диагностические пределы метода. Сложности цитологической диагностики связаны с тем, что поражение нередко носит множественный характер. Так, на шейке матки может быть два или более очагов поражения, разделенных между собой нормальным эпителием. Причем легкая степень дисплазии имеет тенденцию к распространению по направлению к периферии, тогда как CIS и инвазивный рак шейки матки преимущественно располагаются центрально.

2. ВПЧ-тестирование.

Поскольку одним из важнейших факторов канцерогенеза шейки матки является инфицирование ВПЧ, важную роль в диагностике папилломавирусной

инфекции (ПВИ) занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение частиц ДНК вируса папилломы [4, 16].

Виды ВПЧ – тестов.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – многократное копирование определенного участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами – качественное определение ВПЧ ВКР с типированием вируса. Рекомендуется исследование 10-14 типов ВПЧ ВКР.

2. RT (real-time) PCR – ПЦР в реальном времени – оценивается вирусная нагрузка в логарифмах, дифференцируются клинически значимые количества ВПЧ с рисками присутствия неоплазии от малозначимых, соответствующих транзиторной и разрешившейся ВПЧ-инфекции.

3. Качественные ДНК ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием особо «опасных» типов ВПЧ (16 и 18 типов и остальных). Разработаны и применяются тест системы, которые позволяют выполнить идентификацию генов ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51, 52 и 59 типов, остальные типы ВПЧ ВКР определяются в двух группах: 33, 56, 58, 66 и 35, 39, 68.

4. Тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture II – HC2) = ВПЧ Digene-тест. Тест основан на гибридизации участков ДНК ВПЧ ВКР с РНК-зондами, улавливаемых антителами с флюоресцентной меткой. При позитивном результате указывается клинически значимая концентрация 14 типов ВПЧ ВКР, в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца. Отрицательный результат теста практически исключает присутствие CIN II-III.

5. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTest HPV-Proofer (амплификация мРНК E6/E7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45)) и Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК E7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием.

ВПЧ-тестирование рекомендуется выполнять:

- всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет с целью выявления группы риска предрака и РШМ;

- в качестве скринингового метода всем женщинам старше 30 лет каждые 5 лет у ВПЧ негативных женщин и ежегодно у ВПЧ позитивных;
- для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASC-US, ASC-H, LSIL);
- для мониторинга после лечения CIN II–III (рисунок 4) [16].

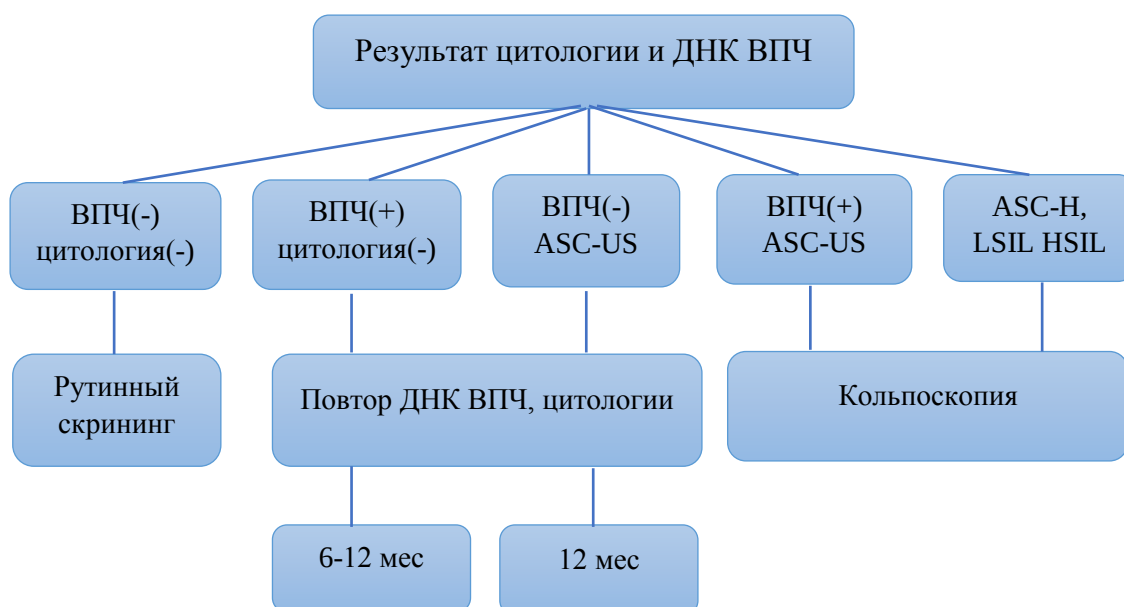


Рисунок 4. – Использование ВПЧ теста совместно с цитологией для скрининга патологии шейки матки

Проведение генотипирования (частичного или полного) и определение вирусной нагрузки целесообразно для оценки риска прогрессирования CIN до инвазии, а также для выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения. Вирусная нагрузка отражает активность ВПЧ, она показывает количество копий вирусной ДНК на определенное количество эпителиальных клеток. Количественное содержание вируса в материале коррелирует со степенью неоплазии: чем выше вирусная нагрузка, тем выраженнее цитологические изменения в эпителии (таблица 2). Значимость этого метода возрастает при динамическом наблюдении для определения риска рецидива или прогрессирования заболевания [16].

Таблица 2. – Уровень вирусной нагрузки

высокая вирусная нагрузка	от 10^7 копий/мл и более	высокий риск рака шейки матки
умеренная вирусная нагрузка	10^5 - 10^7 копий/мл	наличие CIN
клинически малозначимая вирусная нагрузка	менее 10^5 копий/мл	минимальный риск развития дисплазии, транзитное течение вирусного процесса

3. Расширенная кольпоскопия.

Расширенная кольпоскопия - визуализация с помощью кольпоскопа при 5-8 и 15 и 20-30-кратном увеличении влагалищной части шейки матки, в том числе после последовательной обработки ее 3-5% водным раствором уксусной кислоты и 3% водным раствором Люголя. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально неизмененного эпителия [4, 6].

Основная цель кольпоскопии состоит в оценке состояния экзоцервикса, выявлении очагов и границ поражения, дифференцировке доброкачественных изменений от злокачественных для осуществления прицельной биопсии с последующим гистологическим исследованием.

Аномальные результаты цитологии – ASCUS на фоне ВПЧ ВКР, ASC-H, LSIL, HSIL являются показанием для проведения кольпоскопии, по результатам которой определяется необходимость биопсии шейки матки. При наличии АКК для подтверждения диагноза рекомендуется выполнить прицельную кольпоскопически направленную биопсию шейки с морфологической верификацией. Кольпоскопия также показана всем инфицированным ВПЧ 16 и/или 18 типов, независимо от результатов цитологии [16].

При кольпоскопии должна быть тщательно оценена зона трансформации (ЗТ) – это переходная зона стыка двух видов покровного эпителия шейки матки. ЗТ имеет большое клиническое значение, поскольку именно в ней возникает более 80% случаев дисплазии и рака шейки матки (рисунок 5). Необходимо оценить тип ЗТ - I, II, III типы в зависимости от её представленности на экзоцервиксе, расположения и видимости переходной

зоны. От типа ЗТ зависят информативность цитологического исследования и ограниченных биопсий. Согласно последней кольпоскопической классификации (Рио-де-Жанейро, 2011 г.), выделяют три типа ЗТ [13]:

Зона трансформации 1 типа — переходная зона видна полностью. Это самый оптимальный и прогностически «благоприятный» вариант кольпоскопического заключения.

Зона трансформации 2 типа — переходная зона частично скрыта в канале шейки матки. Адекватно оценить такую картину сложно, так как наиболее измененные участки могут быть не видны и пропущены.

Зона трансформации 3 типа — переходная зона находится глубоко в канале шейки матки и оценить её кольпоскопически невозможно. Кольпоскопия в этом случае считается неинформативной, поскольку глубина залегания патологического очага остается неизвестной.

Риск недооценки степени неоплазии по результатам мазков и ограниченных биопсий при ЗТ II типа выше, чем при ЗТ I типа, и еще выше при ЗТ III типам. Следует оценить всю зону трансформации, её изменения и повреждения, определить нормальная или аномальная кольпоскопическая картина [10, 16].

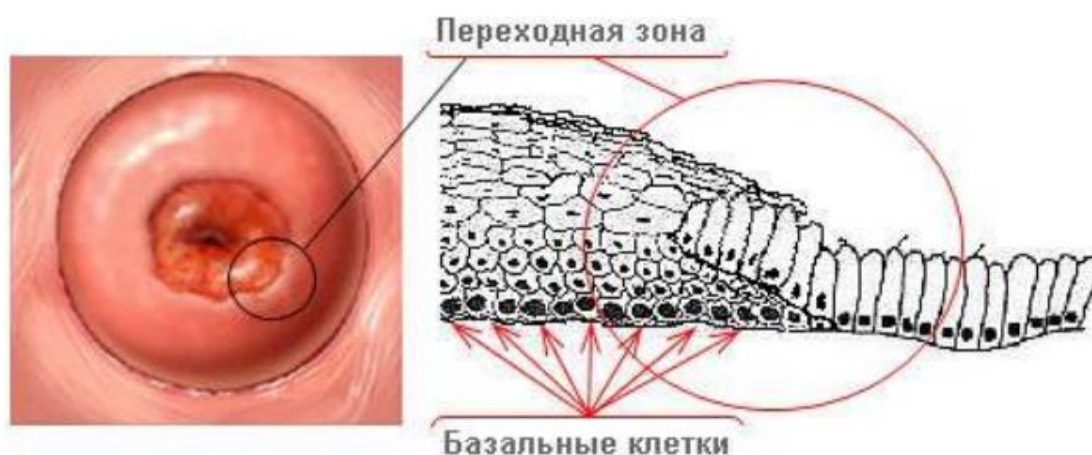


Рисунок 5. – Зона трансформации

Проба с уксусной кислотой. Уксусная кислота вызывает спазм нормальных подэпителиальных сосудов и набухание клеток незрелого и

аномального эпителия за счет временной денатурации белков цитоплазмы с побелением и подъемом участков незрелого и аномального эпителия. Важен контроль за скоростью появления уксусно-белой реакции, временем ее удержания и продолжительности проявления очагов непрозрачного белого цвета на поверхности экзоцервикса (АБЭ), его плотности, яркости белого цвета. Проба является наиболее ценной при кольпоскопии, потому требует качественного проведения. Важно отметить, что достоверность кольпоскопии ограничена, так как степень «ацетобелости», визуально оцениваемая врачом, достаточно субъективна, часть самых тяжелых повреждений может быть скрыта в канале. Имеются кольпоскопические трудности в дифференциальном диагнозе CIN с незрелой метаплазией.

Проба с раствором Люголя (проба Шиллера) - на эпителий влагалища и шейки матки воздействуют 3% водным раствором Люголя (1 г йода, 2 г калия йодида, и 100 г дистиллированной воды). Насыщенные гликогеном клетки станут темного коричневого цвета. При патологических изменениях в клетках эпителия снижается содержание гликогена, поэтому окрас на пораженных участках будет бледнее общего окрашивания эпителия или вообще отсутствовать [4].

Современная классификация кольпоскопических терминов очень четко структурирована, это позволяет использовать ее в виде протокола кольпоскопического исследования (таблица 4, 5).

Таблица 4. – Протокол кольпоскопического исследования

Общая оценка	• Удовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия визуализируется) • Неудовлетворительная кольпоскопия (стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия не визуализируется) Причины: воспаление, кровотечение, рубцовые изменения и т. д. • Зона трансформации тип 1, 2, 3
Нормальные кольпоскопические картины	• Оригинальный многослойный плоский эпителий (зрелый, атрофичный) • Цилиндрический эпителий (эктопия, эктропион) • Метапластический плоский эпителий (зона трансформации с наботовыми кистами, открытыми выводными протоками желез) • Децидуоз при беременности

Таблица 5. – Аномальные кольпоскопические картины

Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы оценки	Оценка локализации поражения: в зоне трансформации или вне зоны трансформации; локализация поражений по часам условного циферблата	
	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; Эндометриоз; Прочее

При АКК и цитологии обязательным является проведение прицельной или расширенной эксцизионной биопсии шейки матки, вплоть до петлевой эксцизии зоны трансформации и биопсии – конизации.

АБЭ – участки побеления эпителия после обработки раствором уксусной кислоты (рисунок 6). По интенсивности выделяют беловатый, белый, густой белый [16].

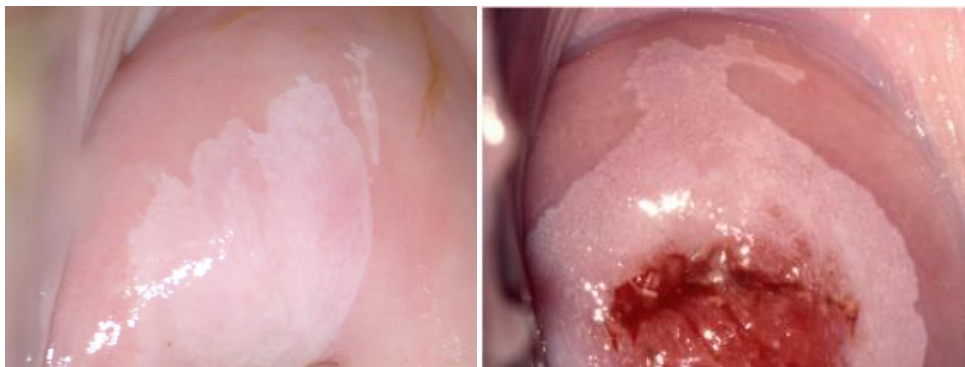


Рисунок 6. – Ацетобелый эпителий

Пунктация – йод-негативный участок, покрытый одинаковыми по величине красными точками. Гистологически красные точки представляют собой соединительнотканые сосочки многослойного плоского эпителия, в которых визуализируются петли капилляров. Нежная пунктация – мелкие, одинаковые, равномерно расположенные точки (рисунок 7). Грубая пунктация – крупные, рельефные, неравномерные точки [16].

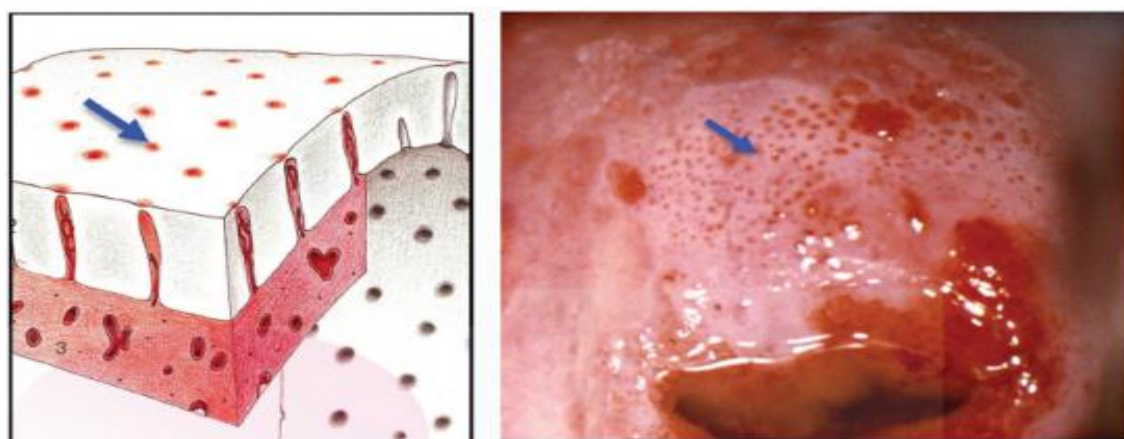


Рисунок 7. – Пунктация

Мозаика при кольпоскопии выглядит как многоугольные участки, разделённые красными нитями капилляров, создающими рисунок мозаики. Нежная мозаика напоминает сетчатую мраморность, которая не возвышается над окружающими тканями (рисунок 8). Грубая мозаика похожа на «булыжную мостовую» и представляет островки различной величины и формы с выраженными бороздами интенсивного красного цвета [16].

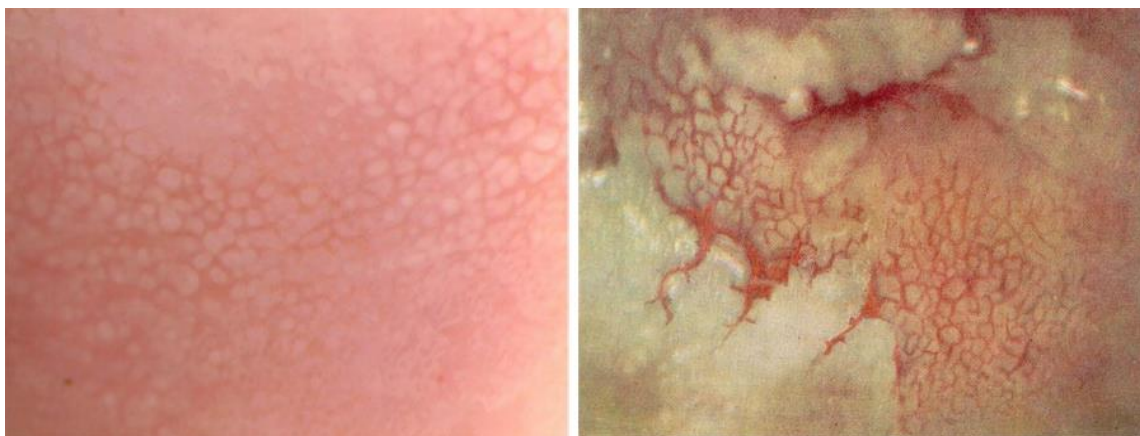


Рисунок 8. – Мозаика

LSIL обычно характеризуются тонким ацетобелым эпителием с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктацией, неравномерным прокрашиванием раствором Люголя.

HSIL кольпоскопически представлены плотным ацетобелым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктацией, грубой мозаикой. Эти поражения всегда йоднегативны.

Наличие атипических сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и изъязвлений позволяют заподозрить инвазивный рак. 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 (рисунок 9). Отсутствие такой реакции является важным признаком атипии [16].

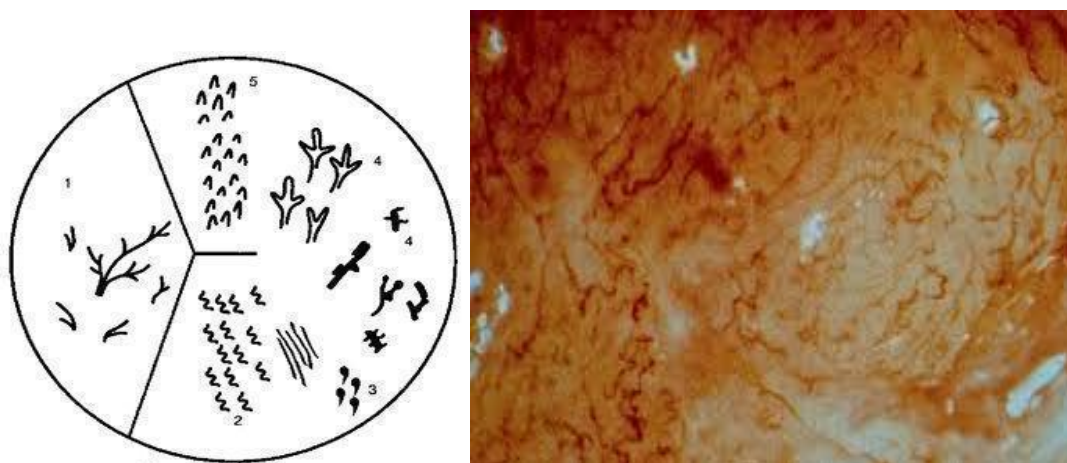


Рисунок 9. – Атипические сосуды

4. Биопсия шейки матки

Для морфологической верификации предполагаемого диагноза 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 CIN на 25 %. Поскольку у одной пациентки возможно наличие CIN разной степени тяжести, постановка диагноза на основании ограниченных биоптатов может быть затруднена. Проведение мультифокальной точечной биопсии шейки матки возможно под кольпоскопическим контролем, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса. Уточнение морфологических критериев поражений шейки матки и полноценное гистологическое заключение имеют первоначальное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания.

Показания для биопсии шейки матки:

- аномальные кольпоскопические признаки;
- слабовыраженные кольпоскопические признаки ВПЧ в сочетании с наличием высокоонкогенных типов ВПЧ;
- при аномальных результатах цитологического исследования - LSIL, HSIL.

Противопоказания: Острые воспалительные заболевания. Выраженные коагулопатии.

Показания к выскабливанию цервикального канала:

- CIN в биопсии с экзоцервикса;
- при полипах цервикального канала после удаления;
- при визуальном обнаружении патологии, с распространением в цервикальный канал;

- при аномальных результатах цитологического исследования (LSIL, HSIL);
- при неудовлетворительной кольпоскопии в сочетании с ВПЧ и/или аномальными результатами цитологии;
- контроль лечения (при подозрении на рецидив).

Целесообразно выскабливание остатка цервикального канала в ходе петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации для исключения распространения неоплазии выше изъятых конуса [18].

5. Иммуноцитохимическое исследование соскобов шейки матки с определением белков p16/Ki-67

В сомнительных ситуациях для точной верификации диагноза и прогноза заболевания целесообразно определение маркеров пролиферации p16 и Ki-67.

- **p16** – белок, который обладает функцией регулирования клеточного цикла и предотвращает процесс бесконтрольного деления клеток. При определенных условиях ВПЧ способен встраиваться в геном клетки и оказывать влияние на процесс ее деления, что приводит к усиленной пролиферации. В опухолевых клетках увеличивается экспрессия белка p16, что сигнализирует о перерождении в опухолевый процесс. В норме клеточная пролиферация инактивирована.

- **Ki-67** – белок, находящийся в ядерном материале опухолевой клетки и является маркером пролиферативной активности опухолевой клетки. Он оценивается в процентах и показывает, какой процент опухолевых клеток активно делится. Ki-67 в фазе покоя клеточного цикла не определяется. Обнаружение Ki-67 указывает на опухолевые клетки, которые находятся в фазе деления, т.е. пролиферации. Это позволяет понять, насколько активно и быстро происходит деление опухолевых клеток, а, следовательно, и скорость роста новообразования, а также оценить риск метастазирования.

Особенностью определения маркеров p16/Ki-67 является возможность определения наличия ВПЧ-ассоциированной предраковой трансформации, а не просто факт наличия ВПЧ в пораженных тканях. Важно дифференцировать

клеточную атипию, вызванную предопухоловой трансформацией, от клеточной атипии, причиной которой являются доброкачественные процессы (воспаление, инфекция, гормональный дисбаланс и др.), особенно при отсутствии видимых очагов поражения на влажной части шейки матки и предполагаемой локализации патологического процесса в цервикальном канале (таблица 6).

Диагностика маркеров пролиферации p16/Ki-67 дает возможность:

- оценить индивидуальный риск развития/наличия РШМ;
- определить сроки повторного тестирования и целесообразность более детального обследования;
- дифференцировать\подтвердить наличие предраковых изменений в клетке при положительном результате ВПЧ-теста (рисунок 10).

Необходимо рекомендовать:

- пациенткам с цитологическим заключением ASC-US, ASC-H, LSIL;
- пациенткам с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ ВКР для выявления латентных поражений;
- для наблюдения пациенток после лечения рака шейки матки (каждые 6 месяцев первые два года после лечения рака шейки матки или цервикальной интраэпителиальной неоплазии) [23].

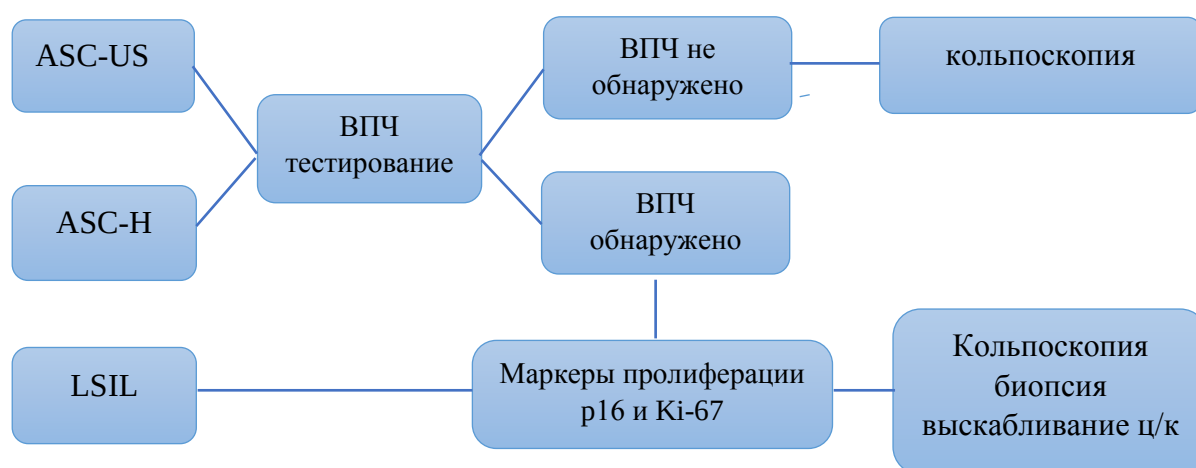


Рисунок 10. – Определение маркеров пролиферации в зависимости от результата цитологического исследования

Таблица 6. – Интерпретация результата исследования на маркеры пролиферации p16/Ki-67 [4, 23]

Маркеры пролиферации	Интерпретация результата исследования
p16 - позитивный Ki-67-позитивный	внутриклеточная интеграция ВПЧ - вирус находится во внутриклеточном состоянии и инициирует процесс опухолевой трансформации
p16 - позитивный Ki-67-негативный	наличие латентной внутриклеточной ВПЧ-инфекции и отсутствие клеточной пролиферации
p16 - негативный Ki-67-позитивный	отсутствие внутриклеточной ВПЧ-инфекции на фоне пролиферации, не связанной с папилломавирусом
p16 - негативный Ki-67-негативный	типичен для нормального цервикального эпителия, в котором отсутствуют как внутриклеточный ВПЧ, так и явления аномальной клеточной пролиферации

Наличие положительной реакции на маркеры пролиферации требует активной тактики ведения: проведение кольпоскопии с биопсией и диагностическим выскабливанием цервикального канала и последующим планированием деструктивного метода лечения (эксцизии пораженных участков). При отрицательных результатах анализа на маркеры пролиферации возможно дальнейшее наблюдение в плановом порядке (рисунок 11) [4, 23].

Существуют объективные причины гиподиагностики CIN:

1. Смещение с возрастом стыков эпителия вследствие естественного метапластического процесса ЗТ центральнее, а затем и внутрь цервикального канала с формированием частично видимых II или III типов ЗТ со скрытыми очагами неоплазии.

2. Вовлечение в неопластический процесс эндоцервикальных крипт, что может быть источником микроинвазии, усложняет диагностику эпителиальных повреждений и является причиной неудач в их лечении. Глубина поражения крипт CIN у 94 % больных не превышает 5 мм латерально от стенки канала, но расположение их на глубине до 4 мм от эктоцервикса служит причиной неполноценности эксцизии в области эндоцервикса и неизлеченности [16].



Рисунок 11. – Тактика ведения пациентов в зависимости от наличия маркеров пролиферации

АЛГОРИТМ ЦЕРВИКАЛЬНОГО СКРИНИНГА

- Начало скрининга – 21 год (возможно проведение цитологического исследования шейки матки при обращении пациентки менее 21 года при половой жизни более 3 лет).
- Конец скрининга – 65 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга в течение 10 лет и отсутствии в течение 20 лет – CIN II).
- 21-29 лет – цитологическое исследование шейки матки не реже 1 раза в 3 года.
- 30-65 лет – цитологическое исследование шейки матки + ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет [7, 21].

АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В современных рекомендациях по скринингу CIN и РШМ дальнейшему обследованию подлежат женщины с ASC-US и более выраженными изменениями в мазках. Важно, что ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL и AGC лишь в

определенном проценте случаев соответствуют гистологическим результатам CIN I, II, III, плоскоклеточному и, редко, железистому раку [8, 16].

Алгоритм ведения пациенток с ASC-US

ASC-US - самый частый аномальный результат цитологического исследования, сопряжен с самым низким риском CIN III (не более 2%). Примерно в трети случаев ASC-US не ассоциирован с ВПЧ-инфекцией. Возможно наблюдение с повтором цитологического исследования через год, или ВПЧ-тестирование, что предпочтительнее (рисунок 12) [16].

Беременным кольпоскопию можно отложить на послеродовой период (через 6 недель после родов). Женщинам, наблюдающимся после хирургического лечения CIN, в контрольной цитологии с ASC-US рекомендована кольпоскопия. При ASC-US с положительным ВПЧ-тестом целесообразна сортировка женщин с помощью иммуноцитохимических тестов с определением маркеров пролиферации p16 и Ki-67. Наличие положительной реакции на маркеры пролиферации требует активной тактики ведения.

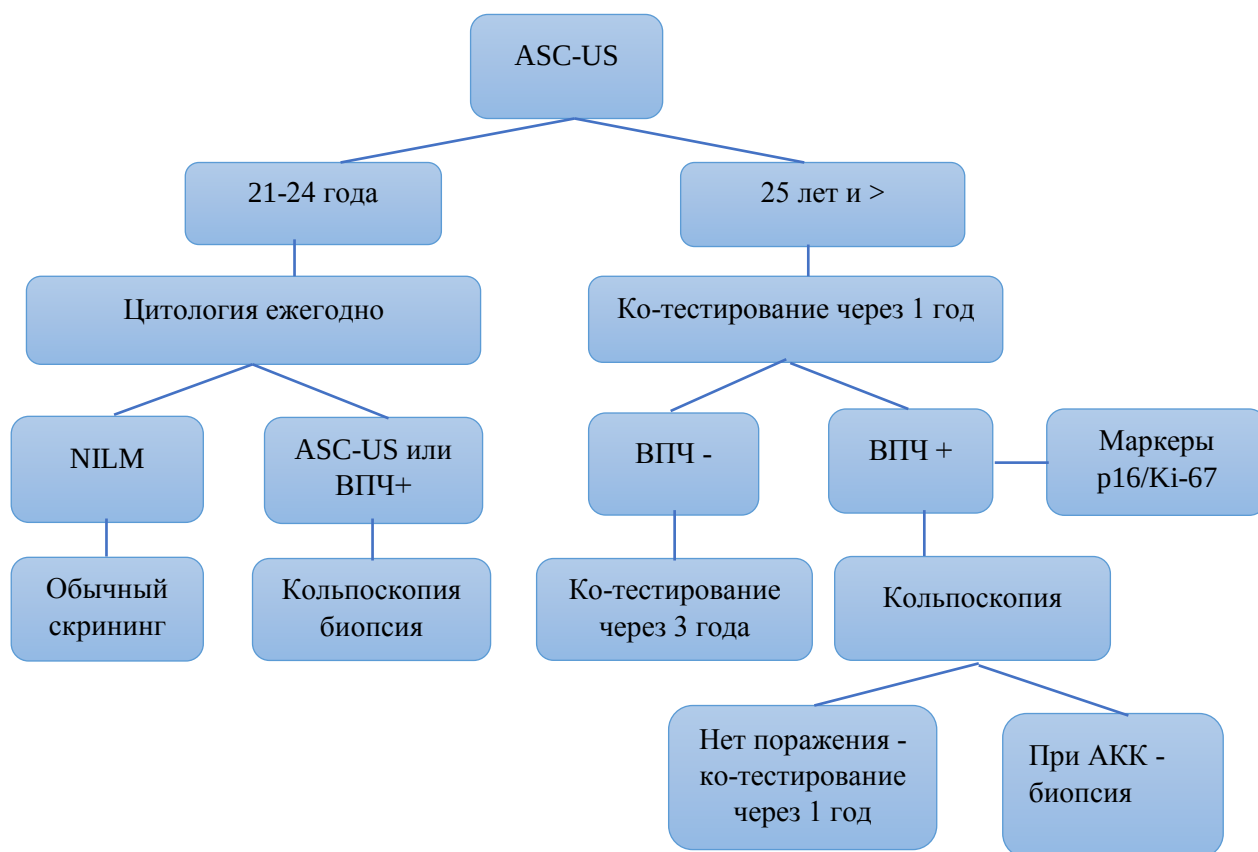


Рисунок 12. – Алгоритм ведения пациенток с ASC-US

Алгоритм ведения пациенток с LSIL

LSIL значительно чаще ассоциированы с ВПЧ-инфекцией, чем ASC-US (ВПЧ имеется у 77% женщин с LSIL).

Пациенткам с LSIL рекомендовано динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования шейки матки 1 раз в 6 месяцев в течение 18-24 месяцев. У молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 месяцев и ВПЧ-тестирования 1 раз в 12 месяцев. Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18-24 месяцев (рисунок 13) [10, 15].



Рисунок 13. – Алгоритм ведения пациенток с LSIL

Беременным при LSIL рекомендована кольпоскопия. При отсутствии подозрения на тяжелые повреждения - повторное обследование после родов.

Женщинам в постменопаузе показано ВПЧ-тестирование и кольпоскопия при любых результатах теста.

Деструкция возможна только при I типе ЗТ, когда визуализируется вся ЗТ с переходной зоной, у женщин до 35 лет, с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований. В остальных случаях и при сохранении CIN I даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса показана петлевая эксцизия ЗТ в связи с риском синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ. В сомнительных ситуациях целесообразно определение маркеров пролиферации p16 и Ki-67.

Алгоритм ведения пациенток с ASC-H

Риск CIN III при ASC-H выше, чем при ASC-US или LSIL, но ниже, чем при HSIL. Этот риск увеличивается с возрастом (рисунок 14) [16].

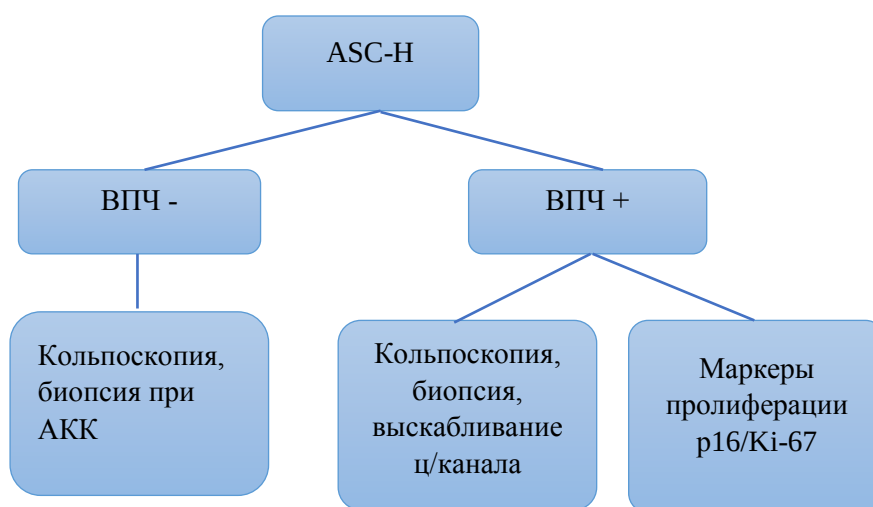


Рисунок 14. – Алгоритм ведения пациенток с ASC-H

Алгоритм ведения пациенток с HSIL

При HSIL показана срочная кольпоскопия. Сортировка на основании результатов повторных мазков или ВПЧ-статуса недопустима. При полной видимости ЗТ сразу же проводят эксцизию обнаруженных очагов CIN не только с диагностической, но и с лечебной целью. При неполной видимости ЗТ

показана конизация с диагностической целью (рисунок 15). **Деструкции очагов поражения недопустимы!**

Петлевая эксцизия шейки матки (LEEP, loop electrosurgical excision procedure) – это метод иссечения аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала. Включает в себя большую петлевую эксцизию зоны трансформации (LLETZ, large loop excision of the transformation zone, процедура петлевой электрохирургической эксцизии полукруглой петлей с небольшой частью цервикального канала») и электрорадиохирургическую высокочастотную конизацию шейки матки (ЭХВЧ-конизацию – удаление аномальной зоны трансформации с более глубоким (1,5 см и более) иссечением эндоцервикальных крипт проволочным электродом в форме паруса) [16].

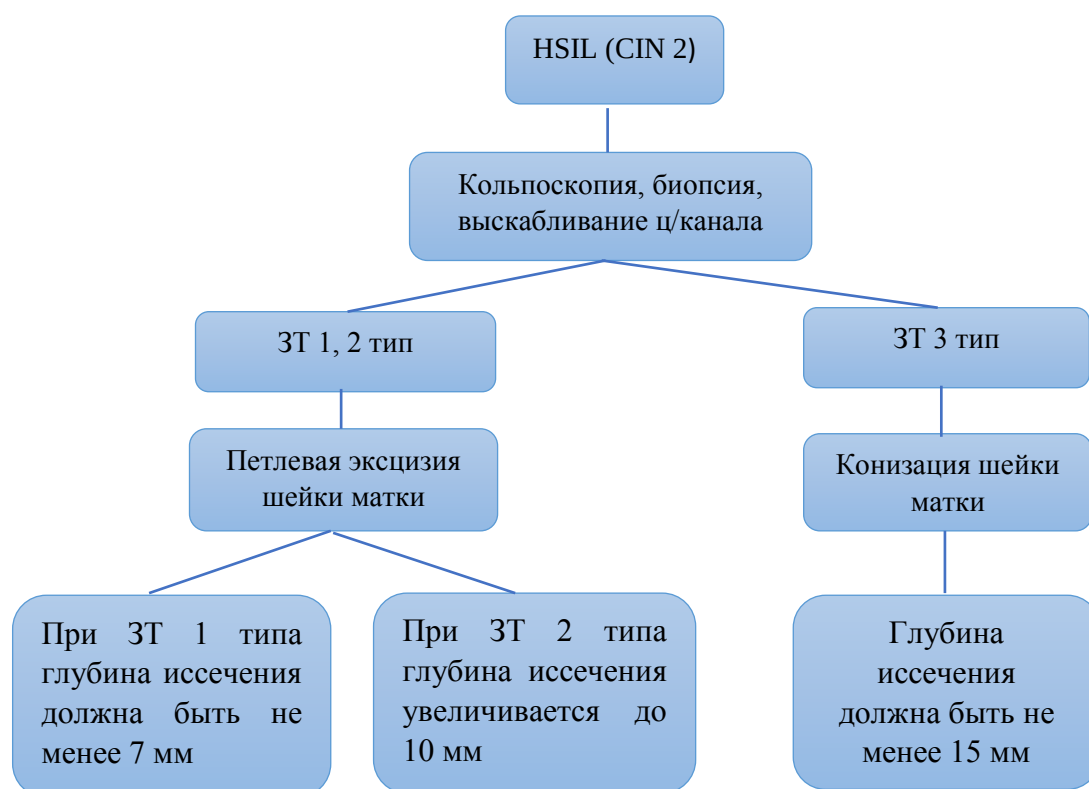


Рисунок 15. – Алгоритм ведения пациенток с HSIL (CIN 2)

При HSIL (CIN 3) рекомендуется выполнять конусовидную радиоволновую биопсию шейки матки с последующим отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала (оставшейся его части) и, по показаниям, полости матки с лечебно-диагностической целью.

При гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала проведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Если в краях резекции шейки матки или соскобе из оставшейся части цервикального канала обнаруживается HSIL, рекомендован цитологический, кольпоскопический и ВПЧ контроль через 2-4 месяца. При наличии аномальных результатов цитологии, и/или аномальной кольпоскопической картины, и/или позитивном ВПЧ с сохранением вирусной нагрузки показана повторная конизация при желании сохранить репродуктивную функцию. Однако женщинам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, и пациенткам постменопаузального периода может быть предложена гистерэктомия. У молодых пациенток (до 45 лет) при удалении матки возможно сохранить функцию яичников (рисунок 16) [9, 16, 24].

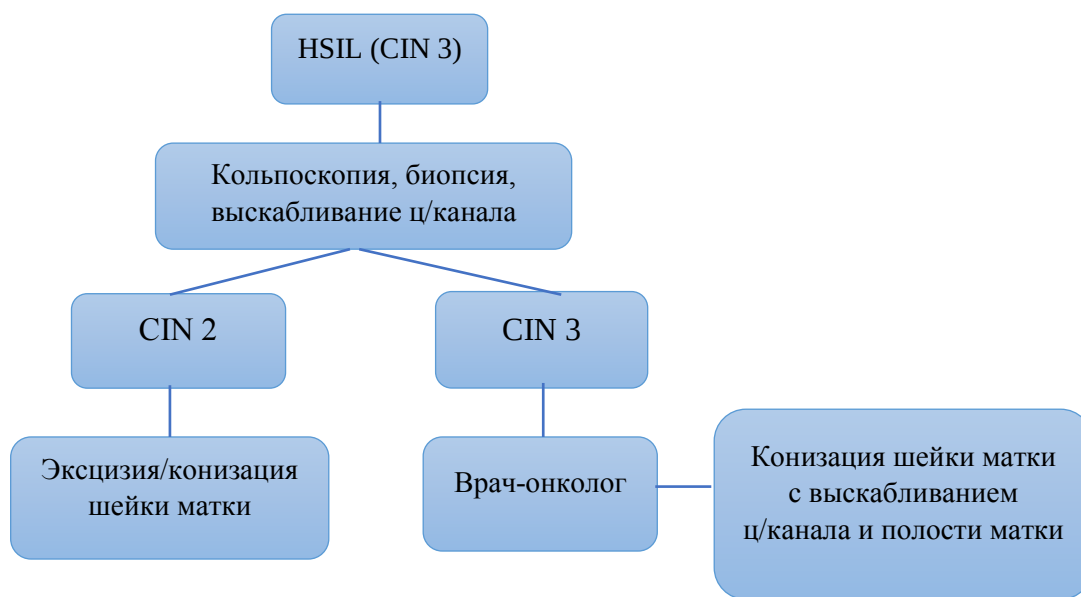


Рисунок 16. – Алгоритм ведения пациенток с HSIL (CIN 3)

Алгоритм ведения пациенток с AGC/AIS

При обнаружении AGC или AIS показана кольпоскопия с выскабливанием цервикального канала вне зависимости от результатов ВПЧ-тестирования. У женщин старше 35 лет показано взятие аспирата из полости матки для исключения патологии эндометрия [9].

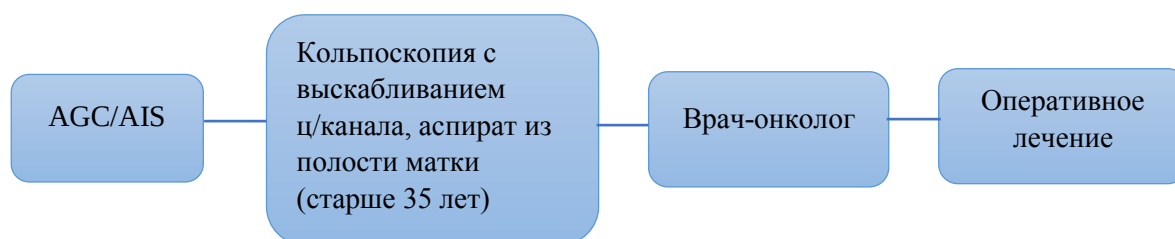


Рисунок 17. – Алгоритм ведения пациенток с AGC/AIS

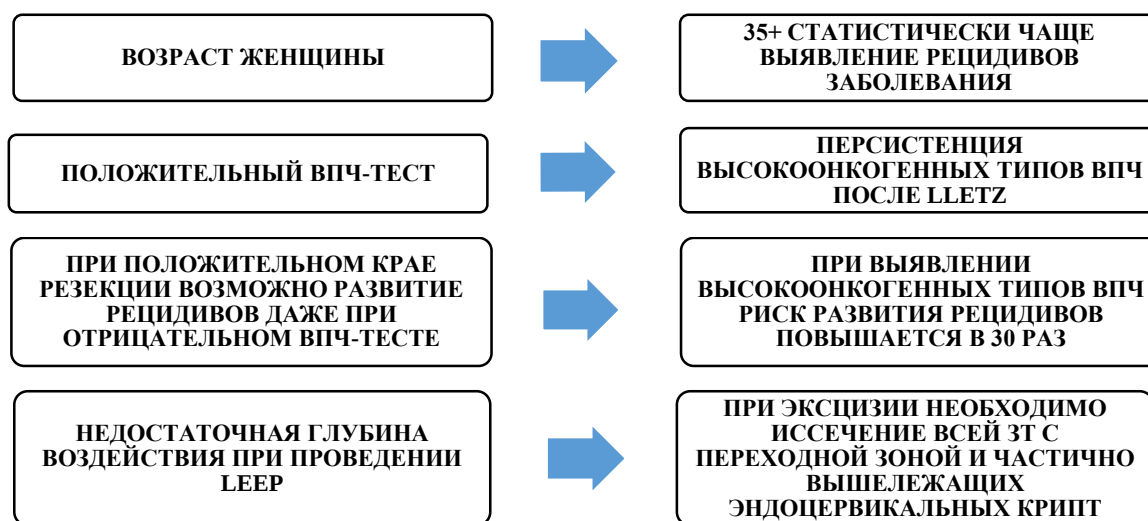
Диагноз РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования биопсийного материала. Цитологического исследования с шейки матки недостаточно для верификации диагноза РШМ.

Целесообразно исследование уровня антигена плоскоклеточного рака - SCC у всех пациенток с плоскоклеточным РШМ и подозрением на него с целью оценки текущей клинической ситуации и дальнейшего течения заболевания [26]. Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности опухолевого процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Пациенткам при стромальной инвазии ≤ 3 мм рекомендуется выполнять конусовидную биопсию шейки матки с последующим диагностическим выскабливанием оставшейся части цервикального канала [20]. Пациенткам с РШМ, заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, рекомендуется выполнять ампутацию шейки матки. Пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, и пациенткам постменопаузального возраста рекомендуется выполнять гистерэктомию. Пациенткам с РШМ и наличии противопоказаний к хирургическому лечению рекомендуется проводить лучевую терапию [9, 21].

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ CIN

- После хирургического лечения LSIL (CIN I) проводится цитологическое исследование через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет;

- После хирургического лечения HSIL (CIN II, CIN III) рекомендуется цитологическое исследование через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет и в последующем каждый год в течение 5 лет; Отрицательный тест на ВПЧ через 6 месяцев или 3 последовательных негативных цитологических результата с интервалом в 6 месяцев, позволяет перевести пациентку на ежегодное цитологическое исследование;
- Рекомендовано проведение ко-тестирования (цитология + ВПЧ-тестирование); цитологию следует проводить каждые 6 месяцев с тестированием на ВПЧ – ежегодно;
- После лечения гистологически подтвержденных HSIL, рекомендуется продолжить наблюдение с тестированием на ВПЧ или ко-тестированием;
- Цитология может проводиться ежегодно; в случаях тестирования на ВПЧ с интервалом в 3 года;
- Уровень остаточных поражений/рецидивов после лечения CIN составляет 5–15 %, большинство из них обнаруживают в течение первых двух послеоперационных лет;
- Риск развития рецидива CIN остается повышенным в течении как минимум 25 лет (рисунок 18) [2, 10, 16].



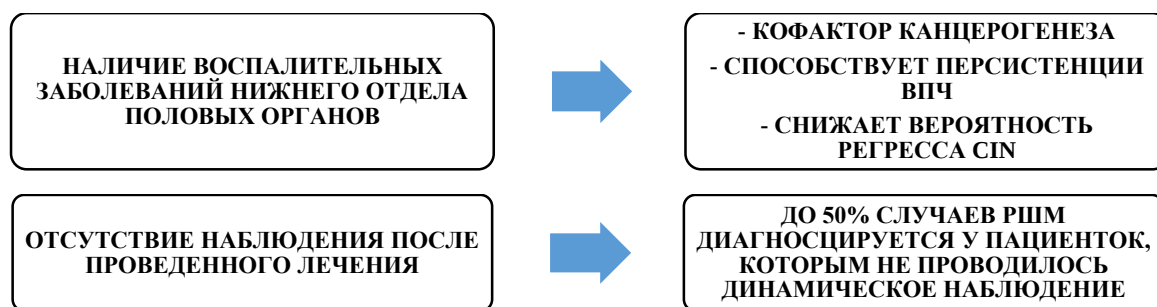


Рисунок 18. - Предикторы развития рецидивов CIN

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ВПЧ

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) определила, что ВПЧ-инфекция – вакциноуправляемая инфекция, а предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой РШМ [16].

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире зарегистрированы 3 вакцины: двухвалентная (Церварикс), четырехвалентная (Гардасил), девятивалентная (Гардасил 9) [22]. В настоящее время в Республике Беларусь сертифицированы 2 вакцины - двухвалентная вакцина Церварикс (против типов 16 и 18) и четырехвалентная вакцина Гардасил (против типов 6, 11, 16, 18).

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.

Схемы вакцинации ВОЗ (2014):

- Для девочек младше 15 лет (оптимально – в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 месяцев). Если интервал между 1 и 2

дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации.

- Для девочек старше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1-2, 6 месяцев (таблица 7) [3].

Таблица 7. - Рекомендации по вакцинации против ВПЧ-инфекции [16]

Схемы введения	Вакцина против ВПЧ	
	Двухвалентная вакцина	Четырехвалентная вакцина
Стандартная схема	Девушки/женщины от 15 до 45 лет — 3 дозы (0–1–6 мес)	Девушки/женщины от 14 до 45 лет — 3 дозы (0–2–6 мес) Юноши/мужчины от 14 до 26 лет — 3 дозы (0–2–6 мес)
Альтернативная схема (подростки)	Девочки от 9 до 14 лет включительно — 2 дозы (0–6 мес)	Девочки и мальчики от 9 до 14 лет — 2 дозы (0–6 мес)
Ускоренная схема		3 дозы (0–1–4 мес)

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра. Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано. Не установлено связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти – частота встречаемости данных осложнений не отличалась от таковой для общей популяции. Следует информировать женщин о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

Противопоказания для вакцинации

Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ВПЧ. Противопоказанием к

четырёх- и девятивалентным вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент.

Относительным противопоказанием является нарушение свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1–2 недели после выздоровления, или в период реконвалесценции, или ремиссии.

При наступлении беременности после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность. Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Однако, учитывая профилактический характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятность первичного инфицирования ВПЧ ВКР в период лактации, от вакцинации следует воздержаться, поскольку риски вреда для младенца превышают предполагаемую пользу[1, 11, 12].

Порядок наблюдения после вакцинации

Вакцинация проводится в центрах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах поликлиник и медицинских учреждений, включая детские. После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему цитологическое исследование и ВПЧ-тест, согласно действующим приказам.

Результаты вакцинации против ВПЧ:

- краткосрочные ранние — снижение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцин, и уменьшение частоты возникновения аногенитальных кондилом (для четырехвалентной вакцины);

- промежуточные — уменьшение частоты развития предраковых поражений шейки матки (ЦИН), вульвы и влагалища (интраэпителиальная неоплазия вульвы и влагалища);
- долгосрочные — снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными видами рака.

Ревакцинация

Титр антител после трехдозовой схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет. Для четырехвалентной вакцины продемонстрирована сохранность титров антител до 8 лет, хотя уровень антител через 4 года снижается, но клинический эффект сохраняется и не изменяется. Для двухвалентной вакцины показана сохранность титров до 8,4 года, в титрах более высоких, чем после четырехвалентной вакцины. Клиническая эффективность обеих вакцин прослежена в течение 9,4 года. При этом следует понимать, что защитный титр специфических антител после вакцинации достаточно низкий, поэтому определение их уровня не соответствует клинической эффективности вакцинации. В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций // Вопросы современной педиатрии. –2017. –Т. 16. – №2.
2. Белокриницкая Т. Е. и др. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных энтраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2016. – №. 4. – С. 86-93
3. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ., <http://www.who.int/wer>, no. 43, pp. 465–492, 2014.
4. Дамиров М.М. Кольпоскопия: руководство для врачей, 2-е изд., перераб. и допол. –М.:Издательство БИНОМ, 2016.-256с.:ил.
5. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Медицинский совет. — 2016. — № 19 — С. 103–108
6. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Современный взгляд на остроконечные кондиломы: возможности лечения и профилактики // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — Т. 17. — № 1 — С. 109–112.
7. Каприн А. Д. и др. Скрининг рака шейки матки— нерешенные проблемы //Research'n Practical Medicine Journal. – 2015. – Т. 2. – №. 1.
8. Клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», М., 2017.
9. Клинические рекомендации «Рак шейки матки», М., 2020.
10. Короленкова Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клиноморфологическая концепция цервикального канцерогенеза. – 2017. Москва.
11. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки

- в Московской области // Альманах клинической медицины. — 2015. — № 37 — С. 105–110.
12. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // Медицинский совет. — 2016. — № 12 — С. 120–125.
13. Сайт «Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». URL: www.IFCPC.info/com
14. Сайт «Рак шейки матки: проблемы и возможность их решения». URL: www.zdrav.by/onkologiya
15. Серов В. Н. и др. Руководство по амбулаторнополиклинической помощи в акушерстве и гинекологии //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016., ГЭОТАР-Мед. Москва.
16. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика). Учебное пособие, М., 2015.
17. Artymuk N. V., Marochko K. V. Predictive value of different diagnostic methods for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer //Lietuvos akušerija ir ginekologija. – 2017. – Т. 20. – №. 3. – С. 222-227.
18. Bonde J. H. et al. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review //Journal of lower genital tract disease. – 2020. – Т. 24. – №. 1. – С. 1- 13.
19. COTARCEAS. et al. The Importance of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional Cervical Ectropion Treatment //Current health sciences journal. – 2016. – Т. 42. – № . 2. – С. 188., doi: 10.12865/CHSJ.42.02.11.
20. Hutchcraft M. L. et al. Conization pathologic features as a predictor of intermediate and high risk features on radical hysterectomy specimens in early stage cervical cancer //Gynecologic oncology. – 2019. – Т. 153. – №. 2. – С. 255-258.
21. Keppler D., Lin A. W. (ed.). Cervical Cancer: Methods and Protocols. – Humana Press, 2015.

22. National Advisory Committee on Immunization (NACI) et al. Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule. 2016. Ottawa //ON: Public.
23. Peeters E. et al. Metaanalysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2/CIN3 in triage of women with minor abnormal cytology //Cancer cytopathology. – 2019. – T. 127. – №. 3. – C. 169-180., doi: 10.1002/cncy.22103.
24. Tanaka Y. et al. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases //International journal of clinical oncology. – 2017. – T. 22. – №. 5. – C. 9, doi: 10.1007/s10147-017-1124-z.
25. World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. – World Health Organization, 2014.
26. Zhou Z. et al. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCa) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: A meta-analysis and literature review //PloS one. – 2017. – T. 12. – №. 12. – C. e0186165.