



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,  
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

24.09.2018 № 28-2/1944

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов  
государственной власти субъектов  
Российской Федерации в сфере  
охраны здоровья  
(по списку)

Во исполнение п. 1 «Профилактика неинфекционных заболеваний у женщин и снижение факторов их развития» Плана мероприятий по реализации в 2018 году I этапа Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017 – 2022 годы, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 14 марта 2018 г. № 420-р, с целью профилактики заболеваний, улучшения общего и репродуктивного здоровья женского населения разработаны и направляются для руководства в работе методические рекомендации по профилактике рака шейки матки и методические рекомендации по профилактике рака молочной железы.

Приложение: на 78 л. в 1 экз.

Директор Департамента  
общественного здоровья  
и коммуникаций

В.Н. Бuzин

Реестр рассылки письма от 27.09.2018 № 28-2/1944  
в адрес органов государственной власти субъектов Российской Федерации в  
сфере здравоохранения (все субъекты)

Алтайский край
Амурская область
Архангельская область
Астраханская область
Белгородская область
Брянская область
Владимирская область
Волгоградская область
Вологодская область
Воронежская область
Еврейская автономная область
Забайкальский край
Ивановская область
Иркутская область
Кабардино-Балкарская Республика
Калининградская область
Калужская область
Камчатский край
Карачаево-Черкесская Республика
Кемеровская область
Кировская область
Костромская область
Краснодарский край
Красноярский край
Курганская область
Курская область
Ленинградская область
Липецкая область
Магаданская область
Москва
Московская область
Мурманская область
Ненецкий автономный округ
Нижегородская область
Новгородская область
Новосибирская область
Омская область
Оренбургская область
Орловская область
Пензенская область
Пермский край
Приморский край
Псковская область
Республика Адыгея
Республика Алтай
Республика Башкортостан

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ  
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ИНСТИТУТ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ И МАММОЛОГИИ

Общероссийская общественная организация «Российское общество  
специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной  
системы»

Методические рекомендации по профилактике рака шейки матки

г. Москва, 2018 г.

Методические рекомендации утверждены во исполнение п.1 «Профилактика неинфекционных заболеваний у женщин и снижение факторов их развития» Плана мероприятий по реализации в 2018 году I этапа Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017-2022 годы, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 14 марта 2018 года №420-р, приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.05.2006 № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы»

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

**TBS (Terminological Bethesda system) - цитологическая классификация состояния эпителия шейки матки**

**VLP (Virus-like Particles) - вирусоподобные частицы**

**N72 Воспалительная болезнь шейки матки**

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

## **Классификация МКБ 10**

**N72 Цервицит**

**N81.2 Выпадение шейки матки**

**N84.1 Полип шейки матки**

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

**N88.0 Лейкоплакия шейки матки**

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

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

**Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL).**

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

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

**D06 Карцинома in situ шейки матки**

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

**N87.9 Цервикальная дисплазия неуточненная**

**N88 Другие не воспалительные болезни шейки матки**

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

N88.0 Лейкоплакия шейки матки

N88.1 Старый разрыв шейки матки

N88.2 Стриктура и стеноз шейки матки

N88.3 Недостаточность шейки матки

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

N88.4 Гипертрофическое удлинение шейки матки

N88.8 Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки

N88.9 Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная

A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки

N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит

### **Клиническая классификация**

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

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

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

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

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии - CIN - предраковые заболевания шейки матки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<p><b>Адекватность образца</b></p>	<p>- Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗТ) -  <b>Неудовлетворительный (причина)</b></p>
<p>Интерпретация/результат исследования</p>	
<p>- Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности</p> <p>- Цитограмма в пределах нормы</p>	<p>- Микроорганизмы: <i>Trichomonas vaginalis</i>; <i>Candida</i> spp.; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие <i>Actinomyces</i> sp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции - Другие доброкачественные изменения: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочным средством; железистые клетки при постгистерэктомическом статусе; атрофия, гиперкератоз, паракератоз и др.</p>
<p>- Атипия клеток многослойного плоского эпителия</p>	<p>- Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H) - Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I - Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III</p> <p>- Плоскоклеточный рак</p>

- Атипия  
эндоцервикального  
(высокого  
цилиндрического)  
эпителия

- Другое

- Атипичные железистые клетки  
(AGC): эндоцервикальные,  
эндометриальные или  
неопределенные (NOS) - Атипичные  
железистые клетки, похожие на  
неопластические: эндоцервикальные,  
эндометриальные или  
неопределенные (NOS) -  
Эндоцервикальная аденокарцинома  
in situ (AIS) - Аденокарцинома

- Эндометриальные клетки у  
женщины старше 40 лет

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

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

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

Система Папаниколау	Описательная система ВОЗ	CIN	ТБС (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: ASC - US; ASC - H
Класс 3 ("дискарриоз")	Слабая дисплазия	CIN I Койлоцитоз	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
	Тяжелая дисплазия	CIN III	
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карцинома in situ)	Карцинома in situ		
Класс 5 (рак)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

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

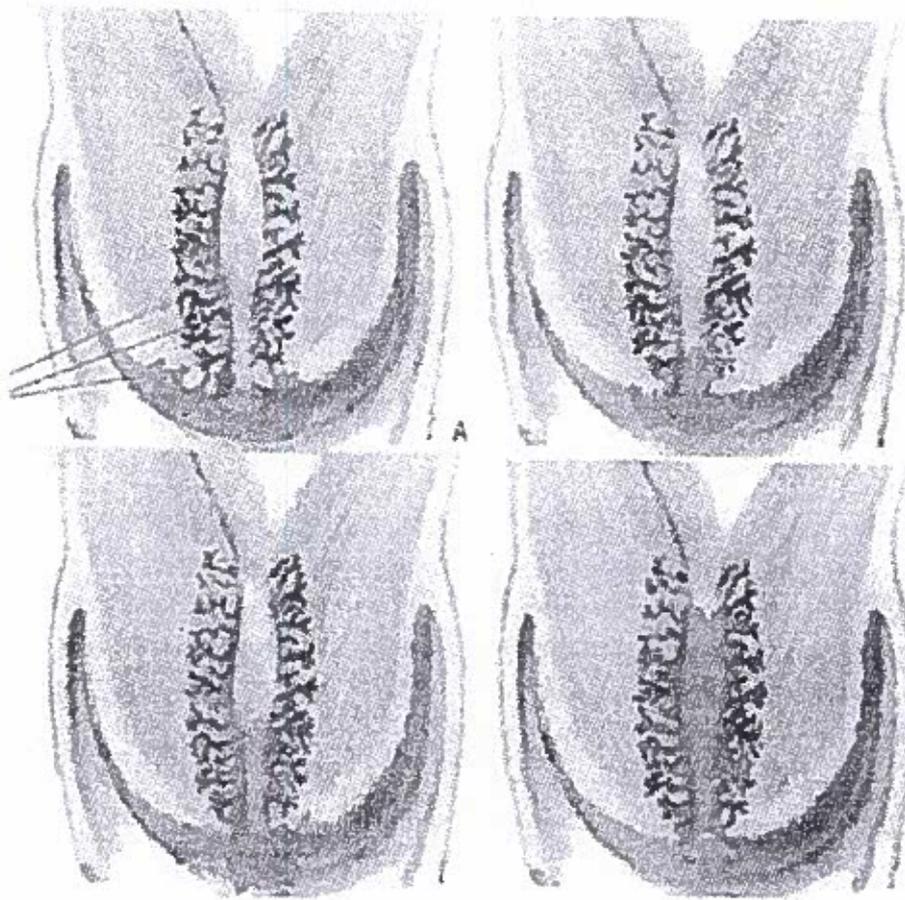
Согласно данной концепции, ВПЧ ВКР поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей - переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии носит аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межканальцевых пространствах, окруженных

сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, "точечно" определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток, является морфологическим субстратом аномальных кольпоскопических картин, таких как АБЭ различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктуация, сосочки, гребни, пласты [41, 42].

Существуют три объективные причины гиподиагностики CIN:

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

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



## Диагностика

Лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга поражений шейки матки.

## Цитологическое исследование

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

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

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

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

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

Для получения адекватного материала необходимо:

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

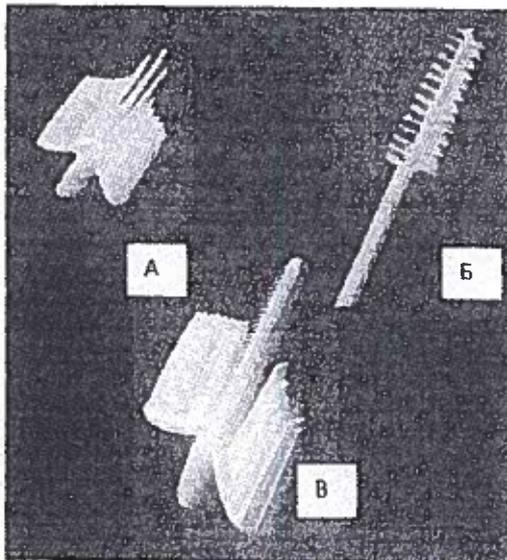


Рис. 2. Вид рабочей части щеток для получения адекватного материала как с экто-, так и из эндоцервикса. Материал должен быть получен либо двумя щетками (А, Б), либо комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом (В).

### **Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию**

- Шейку матки обнажают в зеркалах.
- Материал берется с зоны трансформации с ее поверхности - переходной зоны стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и из эндоцервикса.
- Внимание! В связи с тем, что неопластический процесс изначально и наиболее активно развивается в месте стыка эпителиев (переходной зоне) и зоне трансформации, соскоб (мазок) обязательно должен включать эпителий этих зон. Из-за поражения эндоцервикальных крипт важно присутствие в материале эндоцервикального компонента.
- Необходимо использование специального одноразового инструмента, гарантирующего взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающего информативность препарата.

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

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

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

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

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

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

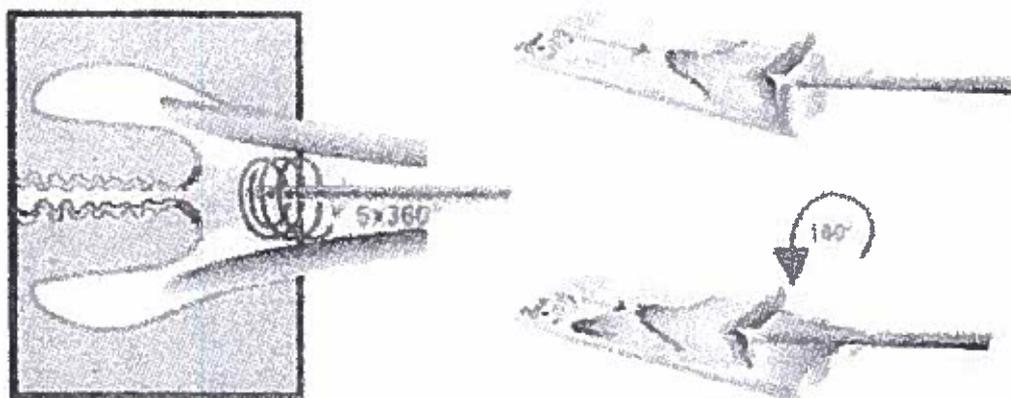


Рис. 3. Правила забора материала для цитологического исследования цитощеткой и техника приготовления мазка.

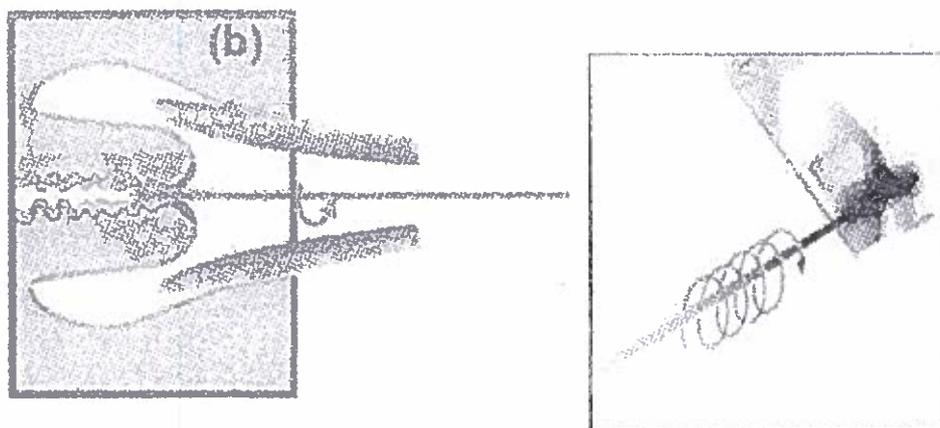


Рис. 4. Правила забора материала для цитологического исследования эндоцервикальной щеткой и техника приготовления мазка (обязательно: щетка совершает вращательные движения).

- Адекватный мазок должен быть максимально тонким и не должен содержать "толстые участки", включающие "непросматриваемые" скопления или комплексы клеток. Правила и варианты приготовления мазка представлены на рисунках 3 и 4.

- Материал должен распределяться равномерно вдоль обезжиренного, сухого стекла (а не поперек или кругами) по всей поверхности стекла с равномерным распределением наибольшего количества полученного скарификата (рис. 3).

- Сразу после приготовления мазка его фиксируют. При окраске по Папаниколау, используют аэрозольный фиксатор (его наносят на стекло под прямым углом с расстояния 20 см) или помещают стекло в 95% этиловый спирт, по крайней мере, на 5 минут. Если используется окраска по Романовскому-Гимзе, то специальные фиксаторы не применяются, препарат высушивается на воздухе.

- Мазки должны быть маркированы: на обороте стекла препарата сбоку по короткому краю указывают фамилию пациентки, локализацию забора (экто-, эндоцервикс) и регистрационный номер исследования (рис. 3, 4).

- В Российской Федерации направление, прилагаемое к препарату, является стандартной формой N 446/у, утверждённой приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2003 N 174 "Об утверждении учетных форм для цитологических исследований". Необходимо заполнить все пункты лицевой стороны бланка (в графе "Проведенное лечение" обязательно указать, какое, например, ДЭК 2002 год).

Мазок не следует брать

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

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

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

При использовании жидкостной цитологии гарантирована стандартизация мазков с получением монослоя отделенных от других клеточных элементов эпителиальных клеток. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов. Оборудование для компьютеризированного анализа цитологических мазков позволяет автоматизировано приготовить и исследовать стандартизованные мазки, уменьшить нагрузку на цитологов и цитотехников при большом потоке цервикальных образцов организованного скрининга, так как первичный отбор аномальных картин от не содержащих неопластических изменений будет выполнен системой. В том же образце возможно исследование дополнительных иммуноцитохимических тестов на тяжелые повреждения (p16/Ki67,

CINtec; ProEX C (топоизомераза  $\alpha^{-2}$ , BD), которые необходимы в случаях с трудной дифференцировкой и сомнительных (ASCUS, ASC-H), легких (LSIL) повреждениях [3, 9, 41, 45, 50, 51, 53, 68, 69]. Коэкспрессия белков p16/Ki67 свидетельствует о нестабильности и скорой прогрессии неоплазии до следующей степени.

Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет улучшить выявляемость патологии на этапе CIN, обеспечить персонифицированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, так как ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток [1, 3, 12, 40, 41].

Интерпретация результатов цитологических методов исследования должна проводиться согласно современной классификации Бетесда [14, 19].

### **ВПЧ-тестирование**

FIGO рекомендует в качестве скрининга - "онкоцитологию (до 60 лет) + ВПЧ-тестирование" (до 65 лет) каждые 5 лет (2009) [20]. С 2015 года SGO ASCCP рекомендовали первичный ВПЧ-скрининг для женщин в возрасте 25 лет и старше [37].

ВОЗ (2014) рекомендует в качестве скрининга ВПЧ-тестирование, цитологическое и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе: 30-49 лет [36].

В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки.

### **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 транзитной 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 [52, 62].

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 13 типов ВПЧ ВКР, в копиях ДНК ВПЧ на 1 мл образца. Отрицательный результат теста практически исключает присутствие CIN2-3.

5. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTect 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.

### **Методика получения материала для ВПЧ-исследования**

1. Щеточкой возьмите мазок-соскоб из зоны трансформации с переходной зоной и крипт цервикального канала - щеткой, вращательными движениями обрабатывается сначала часть эктоцервикса, затем она вводится в нижнюю треть канала, где производится 3-5 оборотов.

2. Поместите щеточку в специальный контейнер с консервантом.

3. Промаркируйте контейнер: напишите имя женщины, номер амбулаторной карты или истории болезни и дату.

### **Самостоятельный забор материала для тестирования на ВПЧ ВКР**

Существует вариант скрининга с самозабором вагинальных выделений для ВПЧ-теста при помощи специальных устройств. После забора материала отделяющийся рабочий наконечник инструмента погружается в промаркированную пробирку и отправляется по почте в

централизованную лабораторию с заполненной анкетой с указанием обратной связи - электронной почты или мобильного телефона. При получении положительного результата больная направляется к гинекологу для дообследования. Эффективность ВПЧ-тестов при самостоятельном заборе вагинальных выделений достаточно высока [80, 81, 82, 83], большинство пациенток (особенно до 30 лет), проявляют приверженность к данному методу [82, 83, 84, 85], поэтому данный способ следует рассматривать как достойную альтернативу исследованию образцов на ВПЧ ВКР, забранных специалистами. Тест для самозабора экономически менее затратен, чем визит к врачу [86, 87], и при условии хорошей информированности женщин может иметь широкое применение и, тем самым, повысить численность населения, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки [80, 85].

### **Ранжирование ВПЧ-нагрузки**

- Высокая ВПЧ нагрузка от  $10^7$  копий/мл и более - риск рака шейки матки.
- Умеренная ВПЧ нагрузка  $10^5 - 10^7$  копий/мл - наличие CIN.
- Клинически малозначимое количество ВПЧ - менее  $10^5$  копий/мл.

### **Показания к применению ВПЧ-теста:**

- цервикальный скрининг\*,
- диагностика CIN,
- оценка эффективности лечения и мониторинга больных после лечения,
- разделение (сортировка) женщин с аномальными результатами мазков от ASCUS и более в возрасте от 25 до 65 лет,
- определение тактики у пациенток с мазками типа ASCUS.
- оценка эффективности эксцизионного лечения HSIL, CIN 2-3/CIS и микроинвазивного рака в случае органосохраняющих операций.

Среди женщин с отрицательными результатами цитологии, интервал повторного обследования должен составлять от 3 до 5 лет. В случае если не было отрицательного результата обследования в течение предыдущих 5-ти лет, повторная цитология выполняется через год из-за недостаточно высокой чувствительности цитологического метода,

т.е. первые два исследования осуществляются ежегодно. Среди женщин с негативными результатами при тестировании на ВПЧ, повторный скрининг можно проводить через интервал в 5 лет [24].

## **Инструментальная диагностика**

### **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, с целью оценки состояния шейки матки и определения показаний и места для биопсии с последующим гистологическим исследованием тканей шейки матки [1, 2, 3].

Показанием к кольпоскопическому исследованию являются аномальные результаты цитологического исследования, наличие подозрительных визуальных аномалий, выявление ВПЧ-ВКР.

На первом этапе кольпоскопии необходимо определить, насколько она адекватна для оценки состояния шейки матки. Выраженное воспаление эндо- и экзоцервикса с фибриноидными наложениями, обильными гнойными выделениями, резкой гиперемией, (иногда с десквамацией эпителия), кандидозные напластования, кровотечение, смыкание стенок влагалища над шейкой матки (чаще всего в 3-ем триместре беременности), деформации, девиации шейки матки делает оценку состояния покрова шейки матки практически невозможной или неполноценной - кольпоскопия расценивается как неудовлетворительная [4].

Важнейшим фактором визуализации неопластических изменений является определение зоны стыка между многослойным плоским и железистым эпителием - переходной зоны, которая содержит максимальное количество поражаемых ВПЧ стволовых полипотентных клеток, каскадами делений формирующих очаги CIN. Если стык эпителиев не определяется и располагается в эндоцервиксе, нет уверенности в визуализации всех очагов неоплазии [41]. Ранее использовался термин "неудовлетворительная кольпоскопия", теперь видимость переходной зоны отмечается в заключении отдельным пунктом [4].

Необходимо оценить тип зоны трансформации - 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 [41]. Согласно последней кольпоскопической классификации (Рио-де-Жанейро, 2011 г.), выделяют три типа ЗТ:

I тип ЗТ - переходная зона и вся ЗТ видны полностью на экзоцервиксе, любых размеров.

II тип ЗТ - переходная зона расположена в эндоцервиксе, видна только при инструментальной визуализации канала, а ЗТ видна не полностью, любых размеров.

III тип - переходная зона не видна даже при попытке инструментальной визуализации канала, большая часть или даже вся ЗТ расположена в эндоцервиксе, любых размеров [4].

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 типа [41]. Следует оценить всю зону трансформации, её изменения и повреждения, определить нормальная или аномальная кольпоскопическая картина.

**Проба с уксусной кислотой.** Уксусная кислота вызывает спазм нормальных подэпителиальных сосудов и набухание клеток незрелого и аномального эпителия за счет временной денатурации белков цитоплазмы, отличных от протеомного состава нормальных клеток 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 (ацетобелого эпителия), его плотности, яркости белого цвета можно оценить степень тяжести поражения. 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 [41]. Имеются кольпоскопические трудности в дифференциальном диагнозе CIN с незрелой метаплазией [1, 2, 3, 41].

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). Если клетки достаточно насыщены гликогеном - поверхность эпителия станет 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.

### **Варианты нормальной кольпоскопической картины**

- многослойный плоский эпителий (зрелый, атрофичный)
- эктопия и эктропион - наличие цилиндрического эпителия на экзоцервиксе,
- метаплазированный эпителий (зона трансформации с наботовыми кистами, открытыми устьями желез)
- децидуоз у беременных женщин.

### **"Аномальные кольпоскопические картины"**

- слабовыраженные изменения (I степени тяжести),
- выраженные изменения (II степени тяжести),
- неспецифические изменения,
- подозрение на инвазию.

Слабовыраженными изменениями следует считать тонкий ацетобелый эпителий небольшой плотности, иногда полупрозрачного, с медленно возникающей и быстро проходящей реакцией на уксусную кислоту, с неровными нечеткими краями, с нежной пунктацией и/или мозаикой.

К выраженным изменениям II степени тяжести следует отнести быстрое побеление эпителия и длительное удержание ацетобелости на уксусной пробе, выявление толстого плотного ацетобелого эпителия с четкими контурами, в том числе вокруг открытых желез и внутри зоны трансформации, грубую мозаику и пунктацию, бугристость эпителия.

К неспецифическим аномальным картинам относят лейкоплакию (кератоз, гиперкератоз) и истинную эрозию шейки матки, любые ослабления окраски эпителия после пробы Шиллера (апликация водного раствора Люголя).

Кольпоскопическое заключение "подозрение на инвазию" возможно при обнаружении атипических и ломких сосудов, бугристой поверхности, экзофитных образований, некроза и некротической язвы.

Выявление патологических кольпоскопических картин требует обязательного цитологического и гистологического исследования с морфологической верификацией [2, 3, 4, 41]. Современная классификация кольпоскопических терминов очень четко структурирована, это позволяет использовать ее в виде протокола кольпоскопического исследования [4].

При аномальном результате кольпоскопии и цитологии обязательным является проведение прицельной или расширенной эксцизионной биопсии шейки матки, вплоть до петлевой эксцизии зоны трансформации и "cone"- биопсии - конизации [3, 41, 42].

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.

### **Биопсия шейки матки**

Показаниями к выполнению биопсии являются

- аномальные цитологические результаты мазков;
- выраженные изменения при расширенной кольпоскопии;
- аномальные кольпоскопические картины (АКК);
- расхождение результатов цитологического метода исследования и расширенной кольпоскопии [3, 12].

Противопоказанием для биопсии являются вагинит, цервицит, наличие ИППП [3, 12].

В случае выбора прицельной ограниченной кольпоскопически направленной биопсии для достоверности результатов рекомендуется взятие нескольких биоптатов из участков с наиболее выраженными изменениями [3, 12]. Забор биоптатов проводят сначала из задней губы шейки матки, чтобы истекающая кровь не мешала забору биоптатов из задней (передней) губы. Размер фокусного биоптата должен быть не

менее 3 мм. Кроме прицельной (фокусной) биопсии, может выполняться расширенная (эксцизионная) биопсия. Выбор способа получения гистологического образца зависит от степени тяжести поражения, типа ЗТ и возраста пациентки [1-4, 12, 41].

Наиболее приемлемые для исследования биоптаты получают при использовании петлевых электродов электрорадиохирургических и радиоволновых аппаратов [3, 12, 41].

Гистологическое исследование завершает диагностику заболевания шейки матки. Сочетание поражений разной степени и сокращение в канале наиболее тяжелых повреждений нередко приводит к расхождению данных прицельных биопсий с недооценкой степени неоплазии по сравнению с результатами последующей эксцизии. Диагноз должен быть установлен по максимально достигнутой степени повреждений [41].

Градация тяжести поражения зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте его стратификации [12].

1. CIN I - недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта.

2. CIN II - незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия;

3. CIN III - незрелые аномальные клетки занимают более чем двух третей толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует

1. Поскольку категория CIN II является неоднородной и включает поражения, которые являются как морфологическими проявлениями продуктивной (LSIL), так и трансформирующей ВПЧ-инфекции (HSIL) с возникшим предраком, для внесения ясности дополнительно может быть выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p16 (исследование не предусмотрено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". Гистологический образец, в котором обнаруживается CIN II и p16+ должен быть классифицирован как HSIL, p16-позитивный - LSIL [7, 12].

## **Выскабливание слизистой оболочки цервикального канала**

Производится для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эпителия в цервикальном канале. Показаниями к выскабливанию стенок цервикального канала являются аномалии в мазках из цервикального канала, однако, несмотря на присутствие CIN II-III/CIS в эндоцервиксе, результаты исследования соскоба ложнонегативны почти в половине случаев [41]. Целесообразно выскабливание остатка цервикального канала в ходе петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации для исключения распространения неоплазии выше изъятых конуса [3, 12, 41].

## **Иная диагностика**

Существуют различные электронные устройства сканирующие эпителий шейки матки и подлежащие слои, основанные на различии в отражении оптических и электрических импульсов нормальным и аномальным эпителием. Приборы имеют встроенные компьютерные анализаторы, выдающие непосредственный результат, в котором исключен человеческий субъективизм. Преимущества метода также в том, что кроме эпителиального покрова эктоцервикса исследуются и подлежащие слои с кровотоком и нижняя треть канала, а результат обследования доступен сразу после процедуры.

## **Консультации смежных специалистов**

- при выявлении аногенитальных бородавок в области уретры, ануса или на коже вне зоны вульвы и промежности рекомендуется консультация врача-дерматовенеролога, врача-проктолога и врача-уролога [3, 12, 22].
- пациентам с CIN III, в том числе с CIS показана консультация онколога [1, 3, 12].

## Лечение

Истинная эрозия шейки матки подлежит патогенетическому лечению, соответствующему причине, вызвавшей десквамацию эпителия (воспалительные заболевания, травма, возрастная атрофия слизистых).

Неосложненный эктропион шейки матки лечения не требует [1, 3, 12]. Эктопия, в том числе эпидермизирующаяся незрелым метапластическим эпителием является вариантом нормального строения и также не требует лечения. Необоснованная деструкция эктопии и нормальной эпидермизирующейся ЗТ в случае развития неоплазии не предупреждает продолжения заболевания в скрытой части канала, но способствует трудностям в диагностике [41].

При лейкоплакиях шейки матки вначале необходимо устранение сопутствующего воспалительного процесса по общепринятым в клинической практике схемам в соответствии с данными предварительного бактериоскопического и бактериологического исследования, а также с данными обследования на ИППП [3, 9, 22, 23]. Лейкоплакии шейки матки - очаги гипер- и паракератоза, которые имеют в основе патогенеза молекулярно-генетические аномалии стволовых клеток и отличаются упорным, рефрактерным к лечению течением. Предпринимаются попытки деструктивного лечения. Подлежат наблюдению, если под ороговевающим эпителием гистологически исключена CIN.

Не следует применять средства, которые влияют на тканевой обмен (облепиховое масло, масло шиповника, мазь, содержащая алоэ и др.). Эти препараты могут способствовать усилению пролиферативных процессов и возникновению дисплазии шейки матки у молодых нерожавших женщин.

В качестве консервативного лечения дисплазии шейки матки (CIN 1 и CIN2) показано применение лекарственного препарата Цервикон-ДИМ в виде вагинальных суппозиториях 2 раза в день, в течение до 6 месяцев на фоне применения вагинальных пробиотиков (бифидумбактерин, ацилакт). Препарат показан к применению для лечения дисплазии шейки матки вне зависимости от результатов выявления ВПЧ инфекции. [96-98].

Лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь в дополнение к Цервикон-Дим. Эффективность его исследуется по показателям

иммунологического статуса, местного иммунитета и изменениям вирусной нагрузки. Показан ряд положительных результатов в отношении инозин пранобекса, интерферонов, аллоферона и некоторых других препаратов в исследованиях с низким уровнем доказательности (уровни 2-, 3, 4). [3, 41]. Большинство иммуномодулирующих и противовирусных препаратов не рекомендовано применять во время беременности и лактации. У молодых женщин с LSIL, доказанными в биоптате (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I, CIN II p16-негативные) и удовлетворительной кольпоскопией (ЗТ полностью визуализируется) предпочтительно применение препарата Цервикон-ДИМ, с проведением цитологического исследования через 6, 12, 24 мес. [1, 3, 12, 41].

Интенсивное наблюдение является важным ввиду риска нераспознанного поражения высокой степени в этой группе. При сохранении повреждений, соответствующих CIN I-II до 12 месяцев показано продолжение терапии Цервикон-ДИМ, в случае прогрессии показано деструктивное или эксцизионное лечение. Деструкция возможна с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт. После проведения деструкции, в качестве противорецидивного лечения, рекомендовано назначение Цервикон-Дим в течение 6 месяцев. В остальных случаях и при сохранении CIN II даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия с последующим профилактическим приемом Цервикон-Дим по той же схеме. [3, 12, 19, 20, 21, 24, 41].

При HSIL (CIN II p16-позитивные, CIN III) показано хирургическое лечение - петлевая эксцизия шейки матки различной глубины от 7 мм и более, вплоть до конизации, в зависимости от типа ЗТ [3, 12, 19, 20, 21, 24, 41]. После проведения петлевой эксцизии или конизации, рекомендовано проводить 6-ти-12-ти месячный курс Цервикон-Дим.

### **Хирургическое лечение**

Рекомендуется применение электрической, лазерной, радиоволновой и криохирургии. Возможны ножевые конизации [3, 41].

На сегодняшний день для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий используют методы абляции (деструкции) и методы эксцизии (иссечение).

Абляция это метод при котором пораженный участок эпителия шейки матки разрушается, включает в себя электро-, радио-, лазерную

и криодеструкцию. Криодеструкция применяется только для CIN [3, 24].

Абляция показана, если [25]:

- нет данных за тяжелые повреждения CIN II-III/CIS и подозрения на инвазию;
- зона трансформации визуализируется полностью (I тип ЗТ), т.е. поражения ограничены эктоцервиксом и полностью визуализируются;
- нет признаков поражения эктоцервикальных желез с погружением АБЭ в них кольпоскопически;
- нет данных о вовлеченности эндоцервикса в патологический процесс; ранее не проводилось хирургического лечения;
- нет расхождений между данными цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований.

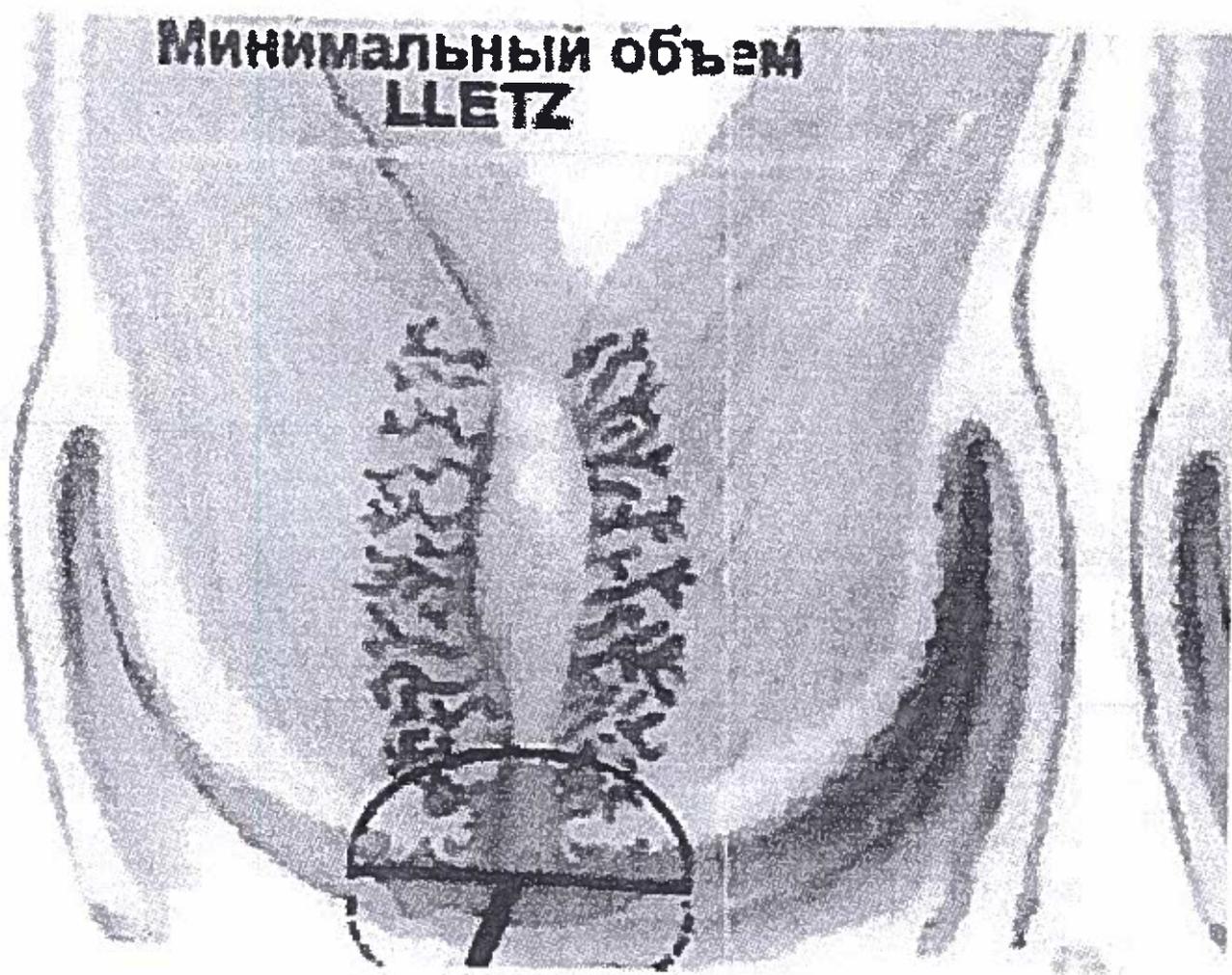
Петлевая эксцизия шейки матки - LEEP - Loop Electrosurgical Excision Procedure (петлевая электрохирургическая эксцизия) или LLETZ - Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone (электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации) - это иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала разной глубины.

Показания к LEEP/LLETZ/ЭХВЧ-конизации:

- верифицированные цитологически или в биоптате HSIL (CIN II-III/CIS);
- неоднократное выявление цитологической патологии при неполно видимых типах ЗТ (II и III типы);
- эпителиальные поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал;
- несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований;
- подозрение на микроинвазивный рак;
- рецидивирующая цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

В настоящее время адекватным лечением пациенток с CIN III/CIS и МРШМ 1a1 стадии без лимфоваскулярной инвазии, который нередко обнаруживают находкой в конусе, является конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала [40, 41, 43].

При выполнении эксцизии обязательно иссекается вся ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При ЗТ 1 типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. При ЗТ 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. При затруднении полноценной визуализации стыка МПЭ и ЦЭ (частично визуализируется или не визуализируется) и при наличии эндоцервикального компонента глубина иссечения не должна быть менее 15 мм - конизация (рис. 5) [3, 41, 42].



Поражения большой площади предусматривают использование петли большего диаметра. Желательно удаление поражений одним образцом,

но при большой площади допустимы и эксцизии дополнительными пассажами с глубиной каждого 7 мм [4, 6, 12, 24, 41].

После применения хирургических методик частота излечения от поражений шейки матки составляет 86-97%. Для повышения эффективности хирургического лечения рекомендовано назначение суппозиторий Цервикон-ДИМ курсом 6 месяцев. Оценка эффективности лечения HSIL проводится через 6 и 12 месяцев после деструкции/эксцизии на основании Пап-теста, ВПЧ-теста и кольпоскопии. Два последовательных отрицательных результата комбинированного тестирования указывают на отсутствие поражения [24, 41].

Рецидив или неизлеченность после хирургического вмешательства наблюдается у 3-14% пациенток, вследствие персистенции ПВИ или неполного иссечения патологического участка [24, 27, 41]. С целью снижения числа рецидивов и уменьшения вирусной нагрузки рекомендован 6-ти месячный курс лечения суппозиториями Цервикон-ДИМ.

### **Вакцинопрофилактика**

В Российской Федерации зарегистрированы 2 вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16 и 18 типа, и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов. Готовится регистрация девятивалентной вакцины. Рекомендуемый возраст вакцинации: от 9 до 45 лет. Вакцинация против ВПЧ-ВКР в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается за счет средств ФОМС и может быть проведена за счет личных средств граждан или иных средств предусмотренных законодательством Российской Федерации.

### **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 [28, 29].

Для девочек старше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1-2, 6 месяцев [28, 29].

Противопоказаниями для проведения вакцинации являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие

тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ. 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 [28, 29, 30].

Противопоказанием к четырех- и девятивалентным вакцинам является гиперчувствительность к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям с анафилактической реакцией на латексный компонент [31]. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры [28, 30, 32].

При наступлении беременности после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности [28, 33, 34]. Нет необходимости возобновлять полный курс вакцинации в послеродовом периоде [34]. Однако перед вакцинацией не обязательно делать тест на беременность [19, 21, 30, 32, 33, 34, 35].

Грудное вскармливание не является абсолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ [21, 33]. 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.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра. Проведение ВПЧ-тестирования до вакцинации не рекомендовано [21, 28, 29, 33].

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 [28, 29, 35].

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 [28, 29, 35].

## **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 PAP-тест, ВПЧ-тест, согласно действующим приказам [28].

## **Ревакцинация**

Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины [38, 39]. В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет.

## **Профилактические осмотры. Цервикальный скрининг**

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" женщинам I-й и II-й групп здоровья (практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении и женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы) рекомендуются профилактические осмотры 1 раз в год.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. N 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" проведение цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального канала рекомендуется с частотой 1 раз в 3 года пациенткам с 21 года до 69 лет за исключением случаев невозможности проведения исследования у девственниц и в связи с экстирпацией матки.

Рекомендуется придерживаться следующего подхода к цервикальному скринингу:

- Начало скрининга - 21 год.
- Конец скрининга - 69 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга и отсутствии в течение 20 лет - CIN II) [33].

- 21-29 лет - цитология/жидкостная цитология не реже 1 раза в 3 года.
- 30-69 лет - цитология/жидкостная цитология + ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет.

Согласно мировым рекомендациям, ВПЧ-тестирование присутствует во всех вариантах скрининга при обнаружении аномальных результатов мазков. В некоторых странах скрининг начинают с ВПЧ-тестирования [37; 89].

Залог эффективности скрининга - широта охвата населения (не менее 70%). Этот вопрос может быть решен с помощью активной рассылки приглашений на обследование с помощью электронной почты и мобильной связи, а также использованием технологии самозабора.

### **Ведение женщин с ASCUS**

#### **Женщины от 25 и старше**

ASCUS - самый частый аномальный результат цитологического исследования, при этом сопряженный с самым низким риском CIN3+, отчасти еще и из-за того, что примерно в трети случаев ASCUS не ассоциирован с ВПЧ-инфекцией. Риск CIN3+ у женщин с ASCUS не превышает 2%, в связи, с чем возможно наблюдение с повтором цитологического исследования через год, или ВПЧ-тестирование, что предпочтительнее [90].

При отсутствии ВПЧ - ко-тестирование через 3 года.

При обнаружении ВПЧ - кольпоскопия: при выявлении аномальных картин - биопсия, при их отсутствии - ко-тестирование через год. При ASCUS с положительным ВПЧ-тестом может быть целесообразна сортировка женщин с помощью иммуноцитохимических тестов с окрашиванием на P16 и ProExC [91].

У женщин с положительным анализом на ВПЧ 16 и/или 18 типов общий риск развития CIN III или микроинвазии в течение последующих 3 лет составляет около 21%, а при других типах - не более 5% [58].

### **Особые группы**

#### **Женщины 21-24 лет**

При ASCUS - повторная цитология ежегодно, немедленная кольпоскопия не показана. При повторном ASCUS или положительном ВПЧ-тесте - кольпоскопия, в соответствии с результатами кольпоскопии - биопсия.

Женщины, наблюдающиеся после хирургического лечения CIN

ASCUS у женщин, наблюдающихся после лечения CIN, - кольпоскопия.

Беременные

Кольпоскопию можно отложить на послеродовой период (через 6 недель после родов).

### **Ведение женщин с LSIL**

LSIL значительно чаще ассоциированы с ВПЧ-инфекцией, чем ASC-US (ВПЧ имеется у 77% женщин с LSIL) [92, 93].

Женщинам с LSIL и положительным ВПЧ - кольпоскопия.

- При отрицательном ВПЧ - повторное ко-тестирование через 1 год,
- при положительном ВПЧ или патологии в мазках - кольпоскопия, биопсия по показаниям,
- при отрицательных результатах обоих тестов - повторный скрининг через 3 года.

Беременные

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

Женщины в постменопаузе

Показано ВПЧ-тестирование и кольпоскопия при любых результатах теста.

### **ASC-H**

Риск CIN 3+ при ASC-H выше, чем при ASC-US или LSIL, но ниже, чем при HSIL [90]. Этот риск увеличивается с возрастом. Всем больным показана кольпоскопия вне зависимости от ВПЧ-статуса, в том числе у женщин моложе 25 лет.

### **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 - подход "see and treat" ("смотри и лечи"). В качестве противорецидивного лечения рекомендовано назначение Цервикон-Дим в течение 6-ти месяцев. При неполной видимости ЗТ показана LLETZ с диагностической целью. Деструкции очагов поражения недопустимы!

## 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.

Диспансерное наблюдение. При всех доброкачественных (фоновых) заболеваниях шейки матки (1-я диспансерная группа) показано динамическое наблюдение 1 раз в год с проведением расширенной кольпоскопии; цитологическим исследованием, контролем ПЦР отделяемого из цервикального канала на ВПЧ ВКР. В случае рецидива CIN II-/CIS выполнение повторных конизаций (2-3) и продолжительное применение Цервикон-ДИМ, с высокой вероятностью позволяет излечить больную и избежать гистерэктомии.

Данные клинические рекомендации определяют основные направления диагностики и ведения пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки в качестве профилактики рака шейки матки, однако обоснованное отступление от данного протокола с расширением объема обследования не является ошибкой.

## Приложение 1

### **Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-специалисты: акушеры-гинекологи, онкогинекологи, в том числе оказывающие медицинскую помощь детям, урологи, в том числе детские урологи-андрологи, педиатры, дерматовенерологи и др.;
2. Ординаторы, аспиранты и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

## Приложение 4

### Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативных правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)".

2. Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения в редакции приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.12.2016 N 946н "О внесении изменений в порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. N 36ан".

## Приложение 5

**Алгоритм обследования и ведения пациенток с патологией шейки матки, выявленной при скрининговом исследовании**

<b>Цитологический диагноз</b>	<b>Тактика</b>
NILM	Скрининг в соответствии с возрастом. При выявлении неопухолевых заболеваний - лечение в соответствии с морфологическим (микробиологическим и др.) диагнозом
ASC-US	HPV-тест (-) - скрининг в соответствии с возрастом; HPV-тест (+) - кольпоскопия
ASC-H	HPV-тест, кольпоскопическое исследование, кольпоскопическое исследование с биопсией
LSIL	Проведение кольпоскопии женщинам, у которых при LSIL

HSIL	позитивный ВПЧ. При выявлении LSIL и аномальной кольпоскопической картины показано проведение биопсии. HPV-тест, кольпоскопическое исследование с биопсией
Плоскоклеточная карцинома	Кольпоскопическое исследование с биопсией; оперативное/иное лечение
Атипия цервикальных клеток, возможно неоплазия	Конусовидная радиоволновая эксцизия
Эндоцервикальная аденокарцинома in situ	
Эндоцервикальная аденокарцинома	
Атипия железистых клеток, возможно неоплазия	Гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки
Атипия цервикальных/железистых клеток неясного значения	Кольпоскопическое исследование с конусовидной радиоволновой эксцизией/гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки

## Приложение 6

### Тактика ведения женщин с CIN I в биоптате

CIN I характеризуется высоким уровнем спонтанной регрессии и низким уровнем прогрессии этих поражений.

Алгоритм ведения пациенток с CIN I четко не определен.

Ведение пациенток с CIN 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 [11].

Существуют два тактических варианта, выбор основан на предпочтениях пациентки и врача [11].

Наблюдение CIN I с цитологическим контролем через 6 и 12 месяцев или ВПЧ-тестированием через 12 мес. результата цитологического исследования. После двух последовательных отрицательных цитологических результатов или негативного ВПЧ-теста пациентка подлежит рутинному скринингу.

Однако нет гарантии того, что степень поражения была определена верно, поэтому возможно активное прогрессирование заболевания. Во избежание этого, пациенткам с CIN I следует назначать Цервикон-Дим в виде вагинальных суппозиториях, продолжительностью до 6 месяцев, по одному суппозиторию утром и вечером.

В случае неудовлетворительной кольпоскопии (ЗТ III типа), при наличии поражения в эндоцервикальном образце и у женщин с рецидивом CIN рекомендуется диагностическая эксцизия с последующим назначением противорецидивной терапии Цервикон-Дим.

Активное ведение пациенток с CIN I с применением аблации или эксцизии рекомендовано:

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

#### Приложение 7

#### **Тактика ведения ВПТ-положительных женщин с отрицательным PAP-тестом**

В данной группе необходимо повторить двойной тест (цитологию и ВПЧ-тест) через 12 мес. Если повторный двойной тест отрицательный - пациентка возвращается на рутинный скрининг, если положительный, пациентка направляется на кольпоскопию.

Когортные исследования показали, что в большинстве случаев транзиторная инфекция элиминируется самостоятельно в течение 12 мес., что позволяет проводить пациентке рутинный скрининг [94, 95].

2 пути ведения пациенток в возрасте 30 лет и старше с нормальными значениями цитологии и положительным ВПЧ-тестом [33]:

1. Наблюдение: повторить цитологию и ВПЧ-тест через 12 месяцев.

Если по цитологии обнаруживается ASCUS, или ВПЧ-тест остается положительным, пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

2. Проведение ВПЧ-генотипирования.

При обнаружении высокоонкогенных типов ВПЧ (16, 18), пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

При отсутствии высокоонкогенных типов ВПЧ, пациентка проходит скрининг через 12 мес. (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование (co-testing) [37].

## Список литературы

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.
2. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство/Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.
3. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. 832 с.
4. Сайт "Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии". URL: [www.IFCPC.info/.com](http://www.IFCPC.info/.com).
5. Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology // Arch. Pathol. Lab. Med. 2012 Oct. Vol. 136, N 10. P. 1266-1297.
6. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // Am. J. Clin. Pathol. 2012. Vol. 137. P. 516-542.
7. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use // Pathologe. 2016 Sep 15. [Epubaheadofprint].
8. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap Test and Bethesda 2014 // Acta Cytol. 2015. Vol. 59. P. 121-132.
9. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.
10. Origoni M., Salvatore S., Perino A., et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18, N 6. P. 851-860.

11. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.
12. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.
13. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П. Скрининг рака шейки матки - нерешенные проблемы / Исследования и практика в медицине. 2015, т. 2, N 1, с. 36-41
14. Cobucci R. Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion / R. Cobucci, M. Maisonnette, E. Macedo, et al. // Indian J. Cancer. - 2016. - Vol. 53. N 1. P. 74-76.
15. Blatt A.J., et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices. Cancer Cytopathol. - 2015.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: "Progress in Cervical Screening in the UK" Scientific Impact Paper No.7 March 2016.
17. Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. Перевод с английского под редакцией Н.И. Кондрикова, Москва 2009, стр. 21.
18. Новик В.И., Вишневский А.С, Сафронникова И.Р., Иванченко О.Г. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами // Новости клин. цитологии России 2000 - N 4 (3-4). С. 86-87.
19. ACOG Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention // Obstetrics & Gynecology. - 2016 - Vol. 127 (Issue 1). - P. 185-187.
20. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control October FIGO 2009.
21. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource- Stratified Clinical Practice Guideline, March 2017. Journal of Global Oncology.
22. Рахматулина М.Р. Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем. Акушерство и гинекология. 2015; N 7, С. 14-19.
23. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 MMWR / June 5, 2015 / Vol. 64 / No. 3.

24. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.
25. Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство. ВОЗ. 2010. 278 с.
26. Shafi.M. et al. European Quality Standarts for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). European Federation for Colposcopy. 2007.
27. International Human Papillomavirus Reference Center. Human Papillomavirus Reference Clones. 2014 (<http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed September 2014).
28. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014, N 43, 2014, 89, 465-492, <http://www.who.int/wer>
29. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федеральные клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. - М.: ПедиатрЪ, 2016. 40 с.
30. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) "Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule" July 2016.
31. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014; 63 (No. RR-05): 1-30.
32. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) "Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised population, May 2017.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 704, June 2017.
34. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines for HPV vaccine. July, 2015.
35. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on Safety of HPV vaccines - 17 December 2015. URL:

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/statement](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/statement) Dec 2015

36. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. WHO 2<sup>nd</sup> - ed. 2014. 393p.
37. Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP): Interim clinical guidance for primary hrHPV testing 2015.
38. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 ASO4 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014; 10 (8).
39. Ferris D, Samakoses R., Block S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Vims Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.
40. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки, Под редакцией И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. ООО "Издательство "Триада", 2015. 316 с.: илл., табл.
41. Короленкова Л.И. Цервикальные траэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
42. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака - отражение в клинике. *Архив патологии*. 2011. Т. 73, N 6. С. 33-37.
43. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid Capture 2) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки. *Вопросы онкологии*. 2011. Т. 57, N 3. С. 322-326.
44. Короленкова Л.И. Инвазивный рак шейки матки - упущенные возможности диагностики CIN. *Онкогинекология*. 2012. N 2. С. 19-23.
45. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. N 1. 2015. С. 6-15

46. Herbert A., Wiener H., Schenck U., Klinkhamer P.J., Bulten J. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology*. 2007. 18. P. 213-219.
47. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. *Gynecol. Obstet. Fertil*. 2008. Vol. 36 (6). P. 650-5.
48. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology / Nayar R, Wilbur D (Ed). N. Y.: Springer, 2015. 313 p.
49. Yu L., Wang L., Zhong J., Chen S. Diagnostic value of p16INK4A, Ki-67, and human papillomavirus 11 capsid protein immunochemical staining on cell blocks from residual liquid-based gynecologic cytology specimens. *Cancer Cytopathol.* - 2010. 1. P. 32-38.
50. Phillips S., Garland S.M., Tan J.H., Quinn M.A., Tabrizi S.N. Comparison of the Roche *Cobas*® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J. Clin. Virol.* 2015 Jan;62:63-5. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.017.
51. Naucler P. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/ or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Turnberg# et al. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2009. Vol. 101(2). P. 88-99.
52. Meijer C.J. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening / C.J. Meijer, H. Berkhof, D.A. Heideman, A.T. Hesselink, P.J. Snijders // *J. Clin. Virol.* - 2009. - Nov. - 46 Suppl 3:S1-4.
53. Kituncharoen S, Tantbirojn P, Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure *Path*®). *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(18):8491-4
54. Lesnikova I., Lidang M., Hamilton-Dutoid S., Koch J. p16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tissue microarray study of 796 archival specimens. *Diagn. Pathol.* 2009. Jul. 9. 4(1):22.
55. Luttmer R., Lise M., De Strooper A., Steenbergen R.D., Berkhof J. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016 Jul 26 11.

56. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskeva E. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3): CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
57. Foley G. Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982-2006 / G. Foley, R. Alston, M. Geraci, L. Brabin, H. Kitchener, J. Birch // *Br. J. Cancer.* - 2011. - Jun. - 28. - 105(1): 177-84.
58. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors: Erratum
59. *Journal of Lower Genital Tract Disease: July 2013 - Volume 17 - Issue 3 - p 367.*
60. Kitchener H.C. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening / H.C. Kitchener, M. Almonte, C. Gilham et al. // *Health Technol. Assess.* - 2009. - Nov. - 13(51):1-150, iii-i
61. Heideman D. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme / D. Heideman, P. Snijders, J. Berkhof, R.H. Verheijen, T. Helmerhorst and C Meijer. *BJOG.* - 2008. - 115:938-46.
62. Szarewski A. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study / A. Szarewski, D. Mesher, L. Cadman, J. Austin, L. AshdownBarr et al. *J. Clin. Microbiol.* - 2012. - 50(6):1867-73
63. Altobelli, E., Scarselli G., Lattanzi A., Fortunato C., Profeta V.F. A comparison between Pap and HPV screening tests and screening methods // *Mol Clin Oncol.* - 2016. - Aug; 5(2). - P. 348-354.
64. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess.* 2014 Apr; 18(23): 1-196. doi: 10.3310/hta18230.
65. Nassar A. Comparison of p16(INK4A) and Hybrid Capture(R) 2 human papillomavirus testing as adjunctive tests in liquid-based gynecologic SurePathtrade mark preparations / A. Nassar, K. O'Reilly, C. Cohen, M.T. Siddiqui // *Diagn. Cytopathol.* - 2008. - Jan. - 29;36(3): 142-148

66. Park J. Role of high risk-human papilloma virus test in the followup of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia / J. Park, J. Bae, M.C. Lim, S.Y. Lim et al. // *J. Gynecol. Oncol.* - 2009. - June. - 20(2): 86-90.
67. Saslow D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer / D. Saslow, D. Solomon, H.W. Lawson, M. Killackey, S.L. Kulasingam // *CA Cancer. J. Clin.* - 2012. May-Jun. 62(3):147-72.
68. Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F., Confortini M., Dalla Palma P., Del Mistro A. et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: A randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2010;11:249-257. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2.
69. Siddiqui M.T., Hornaman K., Cohen C., Nassar A. ProEx C immunocytochemistry and high-risk human papillomavirus DNA testing in papanicolaou tests with atypical squamous cell (ASC-US) cytology: correlation study with histologic biopsy // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008 Oct; 132(10): 1648-52. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1648:PCIAHH]2.0.CO;2.
70. Bano F. Cervical screening in under 25s: A high-risk young population / F. Bano, S. Kolhe, D. Zamblera, A. Jolaoso, O. Folayan, L. Page, J. Norton. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2008. - Vol. 139 (1). - P. 86-9.
71. Agoff S.N. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of highrisk HPV types / S.N. Agoff, P. Lin, J. Morihara et al. *Mod Pathol.* - 2003. - 16 (7). - P. 665-73.
72. Akpolat I. The utility of p16INK4a and Ki-67 staining on cell blocks prepared from residual thin-layer cervicovaginal material / I. Akpolat, D.A. Smith, I. Ramzy et al. *Cancer.* - 2004. - 102. - P. 142-149.
73. Depuydt CE, Makar AP, Ruymbeke MJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. BDProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Apr;20(4):628-37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0818. E
74. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening // European Communities. - 2008. - P. 291.

75. Cuzick, J. Overview of European and North American Studies on HPV testing and primary cervical cancer screening / J. Cuzick, C. Clavel, K.U. Petty, C.J. Mejer, et al. *Int. J. Cancer* - 2006. - Vol. 119 (5). - P. 1095-101.
76. Šekoranja D, Repše Fokter A. Triaging Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion With p16/Ki67 Dual Stain. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Apr;21(2):108-111.
77. *Cancer Cytopathol*. 2015 Jun;123(6):373-81. doi: 10.1002/cncy.21542. Epub 2015 Apr 17.
78. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, Alameda F, Keller T, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group..
79. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015 Jun;123(6):373-81. doi: 10.1002/cncy.21542. Epub 2015 Apr 17.
80. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P.J., Verhoef V.M., Suonio E., Dillner L. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014 Feb; 15(2): 172-83. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9. Epub 2014 Jan 14.
81. Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология*. 2016. N 3. С. 85-91.
82. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В., Шемякина К.Н., Плетнева В.А., Самбуева Н.Б., Мальцева Е.Е. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология*. 2017. N 2. С. 97-105.
83. Deloré I., Schuster M., Vartazarowa E., Harnisch T., Hagemann I., Borchardt S. et al. Cervicovaginal Self-Sampling Is a Reliable Method for Determination of Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women Aged 20 to 30 Years. *J Clin Microbiol*. 2011 Oct; 49(10): 3519-22.
84. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В., Плетнёва В.А., Шемякина К.Н., Пальцева Т.В., Низелькаева Л.Ю. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп Доктор. Ру. 2017. N 7 (136). С. 8-14.

85. Sultana F., Mullins R., English D.R., Simpson J.A., Drennan K.T., Heley S. et al. Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer*. 2015; 15:849.
86. Haguenoer K., Sengchanh S., Gaudy-Graffin C., Boyard J., Fontenay R., Marret H. et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer*. 2014 Nov 25;111(11):2187-96. doi: 10.1038/bjc.2014.510. Epub 2014 Sep 23.
87. Bansil P., Wittet S., Lim J.L, Winkler J.L., Paul P., Jeronimo J. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach. *BMC Public Health*. 2014; 14: 596.
88. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gomez D. , et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
89. Mehta S, Sachdeva P. (Eds.) *Colposcopy of Female Genital Tract* NY, Springer Science, 2017 Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:S50-5.
90. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:S50-5.
91. Keppler D., Lin A. *Cervical cancer: methods and protocols*. NY, Springer Science, 2015
92. Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W, et al. Lessons from practice: risk of CIN3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21-24. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14:97-
93. 102. Arbyn M, asieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24Suppl 3:S78-89.
94. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 5;100(5):308-20. doi: 10.1093/jnci/djn019. Epub 2008 Feb 26.

95. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. Report No.: 11-05157-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
96. Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., Киселев В.И., Пальцев М.А., Аполихина И.А., Друх В.М., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Андрианова Е.А. Исследование эффективности препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с диагнозом CIN1-2 степени. Вестник РНЦРР МЗ РФ. Том 15. 2015,
97. В.И. Киселев, В.М. Друх, О.И. Пчелинцева, И.Н. Кузнецов, Е.Л. Муйжнек, И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова Консервативная терапия CIN I--II вагинальными суппозиториями Цервикон-дим (промежуточные результаты клинического исследования). Медицинский Совет, № 17, 2014 год.
98. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., с соавт. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозиториев «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. Вестник РНЦРР 2014

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ  
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
ИНСТИТУТ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ И МАММОЛОГИИ

Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и  
лечению опухолей репродуктивной системы»

## Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы

г. Москва, 2018 г.

Методические рекомендации утверждены во исполнение п.1 «Профилактика неинфекционных заболеваний у женщин и снижение факторов их развития» Плана мероприятий по реализации в 2018 году I этапа Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017-2022 годы, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 14 марта 2018 года №420-р, приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.05.2006 № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы»

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Приложение № 1 Перечень обследования женщин по выявлению заболеваний молочных желез .....</b>	<b>10</b>
Клинические методы обследования.....	10
Лучевые методы диагностики. ....	10
Сроки проведения маммографии.....	Ошибка! Закладка не определена.
Лабораторные методы исследования .....	12
Морфологические методы исследования .....	12
Дополнительные методы исследования. ....	12
<b>Приложение 2 Алгоритм обследования женщин с заболеваниями молочных желез ..</b>	<b>14</b>
Алгоритм обследования женщин при отсутствии жалоб .....	16
Классификация заболеваний молочной железы.....	17
Клинико-рентгенологическая классификация фиброзно-кистозной болезни (Рожкова Н.И., 1993). ....	18
<b>Приложение № 3 Клинические рекомендации по лечению женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез.....</b>	<b>19</b>
<b>Приложение № 4 Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез .....</b>	<b>21</b>
Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез в смотровых кабинетах поликлиник и на фельдшерско-акушерских пунктах. ....	22
Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез в женской консультации (акушерско-гинекологическом кабинете).....	23
<b>Приложение № 5 Критерии для направления на консультацию к врачу онкологу .....</b>	<b>24</b>

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения во всем мире [1,2]. Только в России ежегодно более 60 тыс. женщин с диагнозом РМЖ принимаются на диспансерный учёт и около 600 тыс. пациенток продолжают наблюдение у врачей-онкологов [3,4].

Факторами риска, повышающими вероятность возникновения РМЖ, считаются:

- избыточный вес,
- повышенное (>2) соотношение метаболитов эстрогена: 2-гидроксиэстрона и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1),
- нарушение менструальной функции,
- сопутствующие гинекологические заболевания,
- ограничение естественных репродуктивных функций (Снижение числа родов, отказ от грудного вскармливания),
- стрессовые ситуации,
- травмы и операции на молочной железе,
- онкологические заболевания молочной железы в семье по материнской линии.

При наличии избыточного веса биоконверсия эстрадиола в организме женщины смещается в сторону 16 $\alpha$ -OHE1 - агрессивного метаболита, который стимулирует гормон-зависимые патологические пролиферативные процессы и развитие РМЖ. Рост пролиферативных гинекологических заболеваний может быть также вызван нарушением естественных биологических ритмов женщины. В современном мире женщины меньше рожают и заботятся о грудном вскармливании, подвергаются частым стрессам и воздействию вредных экологических факторов.

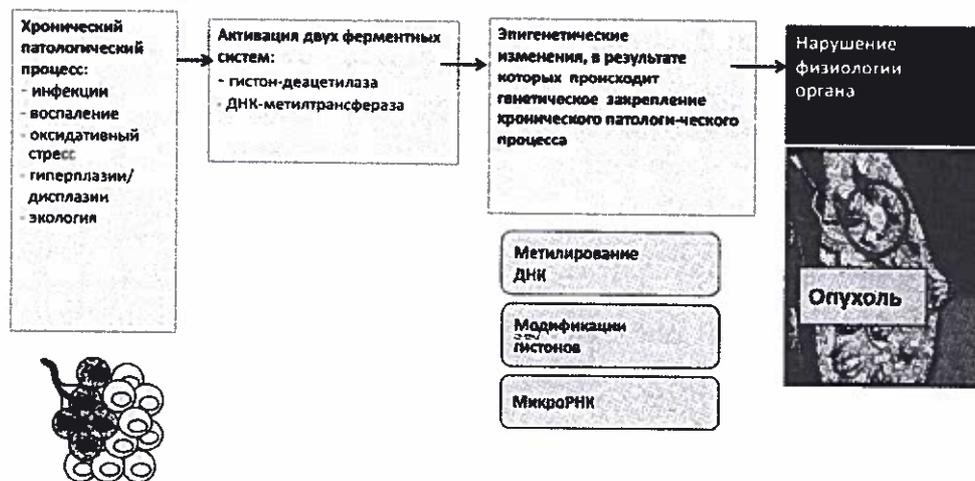
Есть и еще один важный фактор, влияющий на развитие РМЖ. Он связан с наследованием генов *BRCA*. Хорошо известно, что мутации в гене *BRCA*, наследующиеся по женской линии, влекут за собой неизбежное развитие опухоли молочной железы. Однако оказалось, что ген *BRCA* может утрачивать свою функцию и в отсутствие отягощенной наследственности, связанной с его необратимой “поломкой” – структурной мутацией. Подобная функциональная блокада гена *BRCA* происходит в результате т.н. эпигенетических изменений. Эти изменения представляют собой обратимые модификации генома, которые заключаются в ковалентном присоединении/диссоциации химических групп к определенным нуклеотидам ДНК, а также к аминокислотным остаткам гистонов хроматина. Как правило, это метильные группы, присоединяющиеся к ДНК – основному носителю наследственной информации, и ацетильные

остатки, присоединяющиеся или диссоциирующие от гистонов хроматина - белковой оболочки ДНК. Третий механизм эпигенетической регуляции реализуется посредством микроРНК - особого класса коротких (19-25 нуклеотидов) некодирующих одноцепочечных молекул РНК. При этом происходит комплементарное связывание микроРНК с частично комплементарными сайтами в молекуле целевой информационной РНК (иРНК). Дефектная комплементарность между микроРНК и иРНК приводит к ингибированию трансляции и синтеза функциональных белков или к деградации иРНК.

Факторы, вызывающие эпигенетические модификации, могут иметь различную природу: от воспаления - до стрессовых ситуаций и образа жизни. Принципиально важно, что эпигенетические модификации происходят на самых ранних этапах канцерогенеза и затрагивают опухоль-супрессорные гены, которые должны обеспечить эффективную противоопухолевую защиту организма. Присоединение метильной группы в регуляторной (промоторной) области опухоль-супрессорных генов (метилование ДНК) в сочетании с диссоциацией ацетильного остатка от гистонов хроматина (деацетилированием гистонов хроматина) приводит к подавлению ("выключению") генной экспрессии. В результате противоопухолевая защита организма резко снижается.

На Рис. 1 представлена модель канцерогенеза, обусловленного эпигенетическими факторами. При этом различные патологические процессы - от воспаления до стресса - активирует ферменты эпигенетических модификаций. Два ключевых таких фермента - это ДНК-метилтрансфераза, которая метилируя регуляторные участки генов, подавляет их экспрессию, и гистон-деацетилаза, которая, модифицируя белки хроматина, изменяет его конформацию, что также приводит к "выключению" ("эпигенетическому молчанию") генов опухолевой защиты. Третий механизм эпигенетической регуляции запускает синтез микроРНК, которые перепрограммируют геном клетки, настраивая ее на путь малигнизации.

## Эпигенетические изменения в органах репродуктивной системы



**Рис. 1. Эпигенетические изменения в органах репродуктивной системы, вызывающие канцерогенез**

Согласно статистике, наследственный РМЖ в общей популяции затрагивает, по разным данным, от 3% до 5% женщин, все они имеют мутацию в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Отметим, что сегодня доминирует представление об определяющей роли генетики (генетических мутаций) в развитии онкологических заболеваний, в соответствии с которым причиной развития наследственного РМЖ является необратимое структурное нарушение генов *BRCA*. В результате белок *BRCA*, призванный выполнять функцию репарации ДНК, а также ряд других функций, тормозящих развитие опухоли, либо не синтезируется вообще, либо синтезируется в аномальном, функционально неактивном виде. Известно, однако, что в 30-40% случаев sporadic РМЖ, то есть рака, традиционно не связанного с наследованием, также отмечается снижение экспрессии или отсутствие информационной РНК белка *BRCA1* в опухолевой ткани. Т.е. активность данного гена у больных ненаследственным РМЖ существенно снижена, хотя у этих женщин не было родственников по женской линии с диагнозом рак молочной железы и в семье отсутствовала передача мутации гена *BRCA*. Активность гена *BRCA* была снижена по причине того, что он, не будучи мутантным, тем не менее, функционально не активен, т.е. “молчит”. И “молчит” не по причине наследования аномальной копии гена, а в результате обратимых эпигенетических воздействий, которые приводят к тому же конечному результату – утрате его активности как гена противоопухолевой защиты и развитию РМЖ. По такому же сценарию могут выключаться и функционально

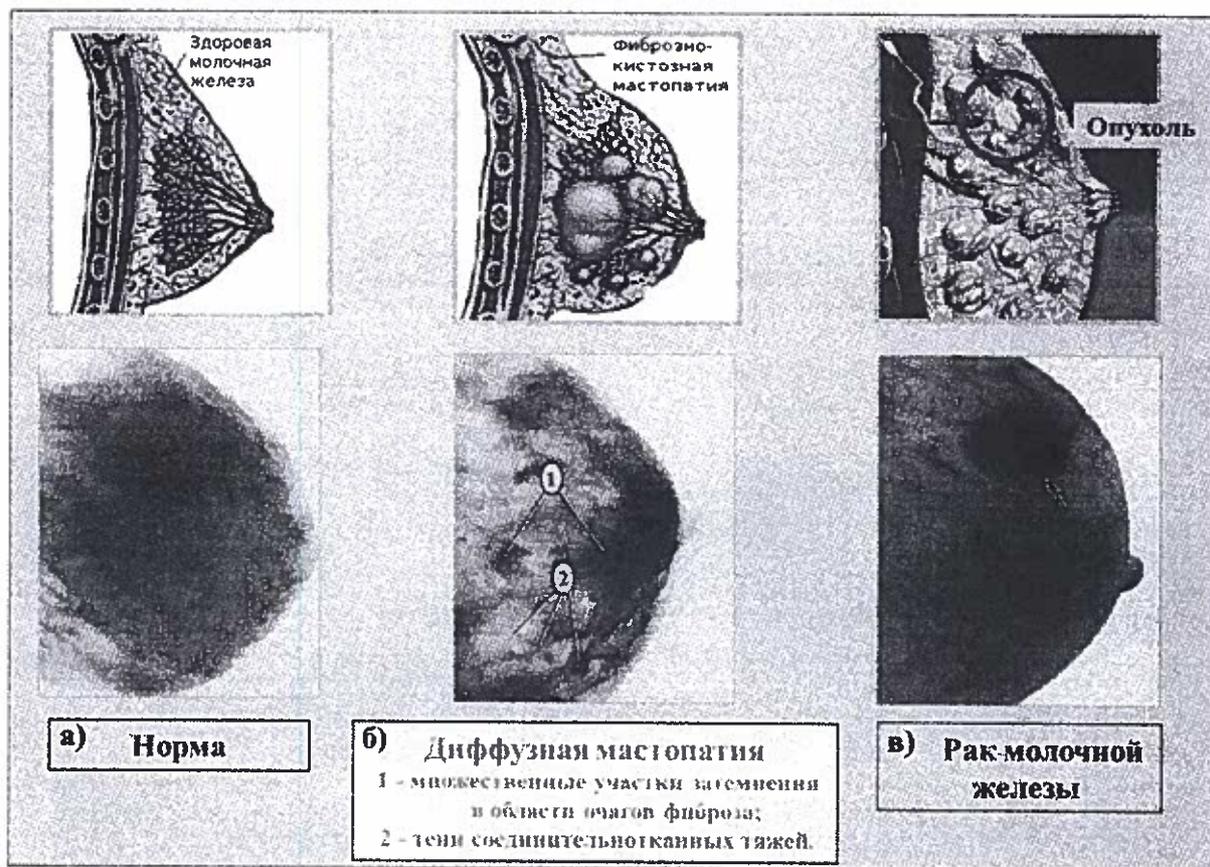
“замолкнуть” самые разные гены, ответственные в организме за противоопухолевую защиту. Тем не менее, эпигенетические модификации генов обратимы и в мире разрабатываются лекарственные средства, которые способны, воздействуя на процессы ДНК-метилирования и деацетилирования гистонов, реактивировать генную экспрессию и восстановить противоопухолевую защиту на генетическом уровне. Первым лекарственным средством, обладающим такой способностью, является препарат Индинол Форто.

Между мастопатией и РМЖ существует тесная патогенетическая взаимосвязь, обусловленная комплексом общих молекулярных процессов и сигнальных механизмов. Одним из них является общий JNK1-сигнальный путь, выступающий в качестве связующего звена между фиброзом, воспалением, формированием опухолевых стволовых клеток и онкопрофилактикой.

На Рис. 2 представлены три схемы и маммографических снимка, характеризующих здоровую молочную железу, молочную железу с признаками фиброза и рак молочной железы.

У женщин, включенных в исследование, и рандомизированных на три группы в зависимости от вышеуказанных характеристик, исследовали биоптат тканей молочной железы для определения экспрессии 1200 генов, находящихся в онкокластере, т.е. генов, вовлеченных в канцерогенез. Оказалось, что в группе женщин с высокой маммографической плотностью на снимках и в группе с диагнозом РМЖ все гены, вовлеченные в канцерогенез, находятся в чрезвычайно активном состоянии. При этом были зарегистрированы такие аномальные процессы как патологическая пролиферация, оксидативный стресс, формирование ОСК, активный ангиогенез, воспаление и фиброз. При этом во второй группе эти процессы имели форму начального процесса, а в случае РМЖ носили более выраженный характер. Это означает, что биохимия канцерогенеза у таких пациенток уже запущена.

Препарат Индинол Форто обладает широким спектром противоопухолевых активностей: подавляет неоангиогенез, ингибирует опухолевые стволовые клетки, патологическую пролиферацию, фиброз и воспаление. Если женщина с первыми признаками мастопатии принимает данный препарат, то эти процессы неизбежно нормализуются, предотвращая, таким образом, развитие зарождающегося онкологического процесса.



**Рис. 2. Схемы и маммографические снимки: а) здоровая молочная железа б) фиброно-кистозная мастопатия в) рак молочной железы**  
*(Lisanti MP, Tsirigos A, Pavlides S et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: Connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. Cell Cycle, 2014, 13(4), 580-599)*

При дисфункции молочной железы с повышенной маммографической плотностью, обнаруживаются множественные эпигенетические нарушения – “умолкание” генов-супрессоров опухолевого роста, а также нарушения в сигнальных каскадах, которые стимулируют клеточную пролиферацию, нарушения апоптотической активности и воспалительный процесс.

Важнейшим свойством лекарственного препарата Индинол Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, а также его ингибирующая активность в отношении туморогенных опухолевых стволовых клеток, а также ферментов эпигенетических модификаций. Результатом этого действия является восстановление нормальной генетической программы клетки, активация генов-супрессоров опухолевого роста и торможение процессов канцерогенеза.

В данных методических рекомендациях ведения пациенток с доброкачественной патологией молочной железы описаны методы патогенетического лечения фиброзно-кистозной болезни, направленные на подавление дормантных опухолевых стволовых клеток, эпигенетическую модификацию генов-супрессоров опухолевого роста и как следствие, профилактику РМЖ.

## **Приложение № 1 Перечень обследования женщин по выявлению заболеваний молочных желез**

Клинические методы обследования.

1. Сбор жалоб и анамнеза (перенесенные и сопутствующие соматические и гинекологические заболевания, менструальная и репродуктивная функция; социально-бытовые условия, отягощенная семейная онкологическая наследственность).

3. Осмотр и мануальное исследование молочных желез (двумя руками в двух позициях, в положении лежа и стоя), регионарных лимфатических узлов в первую фазу менструального цикла.

4. При осмотре врач уточняет возможные изменения со стороны молочных желез: аномалии развития, изменения цвета кожного покрова, изменение формы и объема молочных желез, состояние подмышечной, подключичной и надключичной впадин. Пальпация молочных желез проводится открытой ладонью и вытянутыми пальцами по всей окружности, от периферии к соску, тщательно и аккуратно. Нельзя пальпировать молочные железы кончиками пальцев. У всех пациенток при надавливании на околососковое поле определяют отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер.

Лучевые методы диагностики.

### **1. Ультразвуковое исследование молочных желез.**

Проводится на 5-12 день менструального цикла, дополняет и уточняет картину патологического процесса, полученного при других методах исследования. Для исследования отсутствуют возрастные ограничения и радиационная нагрузка. Недостатком метода являются невозможность диагностировать небольшие опухоли (менее 1 см), микрокальцинаты, являющиеся одним из первых признаков малигнизации, и низкая информативность при оценке диффузных изменений молочных желез, трудности распознавания опухолей на фоне жировой ткани.

**Ультразвуковое исследование молочных желез проводится при:**

- обследовании женщин моложе 40 лет, не имеющих жалоб, с профилактической целью;
- наличии жалоб пациентки и патологических данных физикального обследования;
- обследовании молочных желез в период беременности и лактации, а также у детей и подростков;
- для уточнения специфических характеристик патологического процесса и динамической оценки ;

- дифференциальной диагностике кистозных и солидных образований;
- проведении пункции образований;
- неоднозначных рентгенологических данных;
- оценке состояния силиконовых протезов молочных желез.

1.1. Ультразвуковое исследование молочных желез дополняется доплерометрией (цветная, энергетическая, импульсная) и эластографией при наличии узловых/кистозных/внутрипротоковых включений в молочных железах.

1.2. Контрастная ультразвуковая диагностика (дуктография, пневмокистография с контрастированием) проводится при патологических выделениях из молочных желез для уточняющей диагностики заболеваний молочной железы.

## **2. Рентгеновская маммография.**

Является основным методом объективной оценки состояния молочной железы и дифференциальной диагностики. Проводится в двух проекциях на 5 -12 дни менструального цикла.

*Стандартные сроки проведения маммографии:*

1. 35-39 лет - одна исходная маммография;
2. 40-50 лет - один раз в два года при проведении профилактических медицинских осмотров, при наличии факторов риска ежегодно;
3. старше 50 лет - ежегодно;
4. 35-50 лет - ежегодно, если кто-то из кровных родственников болел РМЖ (в том числе носители мутации генов BRCA1 и/или BRCA2) или обнаружены атипические изменения в эпителии молочной железы при биопсии.

Ультразвуковое исследование молочных желез и рентгеновская маммография не альтернативные, а взаимодополняющие методики, широко использующиеся в диагностическом алгоритме заболеваний молочных желез.

## **3. Магнитно-резонансная томография (МРТ).**

Выполняется после ультразвукового исследования молочных желез и рентгеновской маммографии, что позволяет оценить результаты комплексно.

**Показаниями к МРТ являются:**

-состояния после оперативного вмешательства (через 3 месяца) и лучевой терапии (через 18 месяцев) по поводу РМЖ;

-после реконструктивно-пластических операций с оставлением имплантов.

МРТ выполняется с использованием внутривенного введения контрастирующих

препаратов, что позволяет получить дополнительную информацию о характере васкуляризации патологического новообразования, развитии и разрешении воспалительного и эдематозного процесса.

#### **4. Компьютерная томография (КТ).**

Позволяет визуализировать первичную опухоль, оценить ее положение, размеры, структуру, контуры патологического образования, проводится, преимущественно, для выявления регионарных и отдаленных метастазов.

Лабораторные методы исследования

1. Гормональные исследования (пролактин, эстрадиол, ФСГ, ЛГ, прогестерон, ТТГ, Т3, Т4). Определение гормонального статуса является обязательным компонентом в комплексном обследовании женщин с заболеваниями молочных желез с целью правильного выбора лечебной тактики.

2. Анализ крови на онкомаркеры.

СА 15-3 – представляет собой антиген, возникающий из мембран клеток карциномы молочной железы. Динамика уровня маркера представляет больший интерес, нежели его единичное значение. До 80% женщин с метастазами РМЖ имеют значительное повышение уровня этого онкомаркера, у больных РМЖ I-II стадии его повышение наблюдается в 20% случаях. Референсные значения онкомаркера зависят от лабораторий и диагностического оборудования, в среднем пороговое значение составляет менее или равно 31,5 Ед/мл.

Морфологические методы исследования

1. Цитологическое исследование выделений из сосков, соскобов-отпечатков эрозий и трещин в области соска.

2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов новообразований, полученных, в том числе под контролем ультразвукового исследования (пункционная-аспирационная, эксцизионная).

Дополнительные методы исследования.

1. Термография.

Для фиброзно-кистозной болезни характерна очаговая гипертермия с температурным градиентом 0,6-1,6°C.

2. Радиотермометрия.

Метод применим для измерения глубинной температуры тканей и органов, которая является интегральным показателем уровня биоэнергетических процессов в ткани молочной железы и может служить

показателем их морфофункционального состояния.

Метод позволяет проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными новообразованиями на фоне выраженных диффузных изменений молочной железы.

*\*Всем женщинам с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочных желез необходимо провести тщательное гинекологическое обследование (гинекологический осмотр с исследованием цитологического соскоба с шейки матки на атипичные клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-7 день менструального цикла.).*

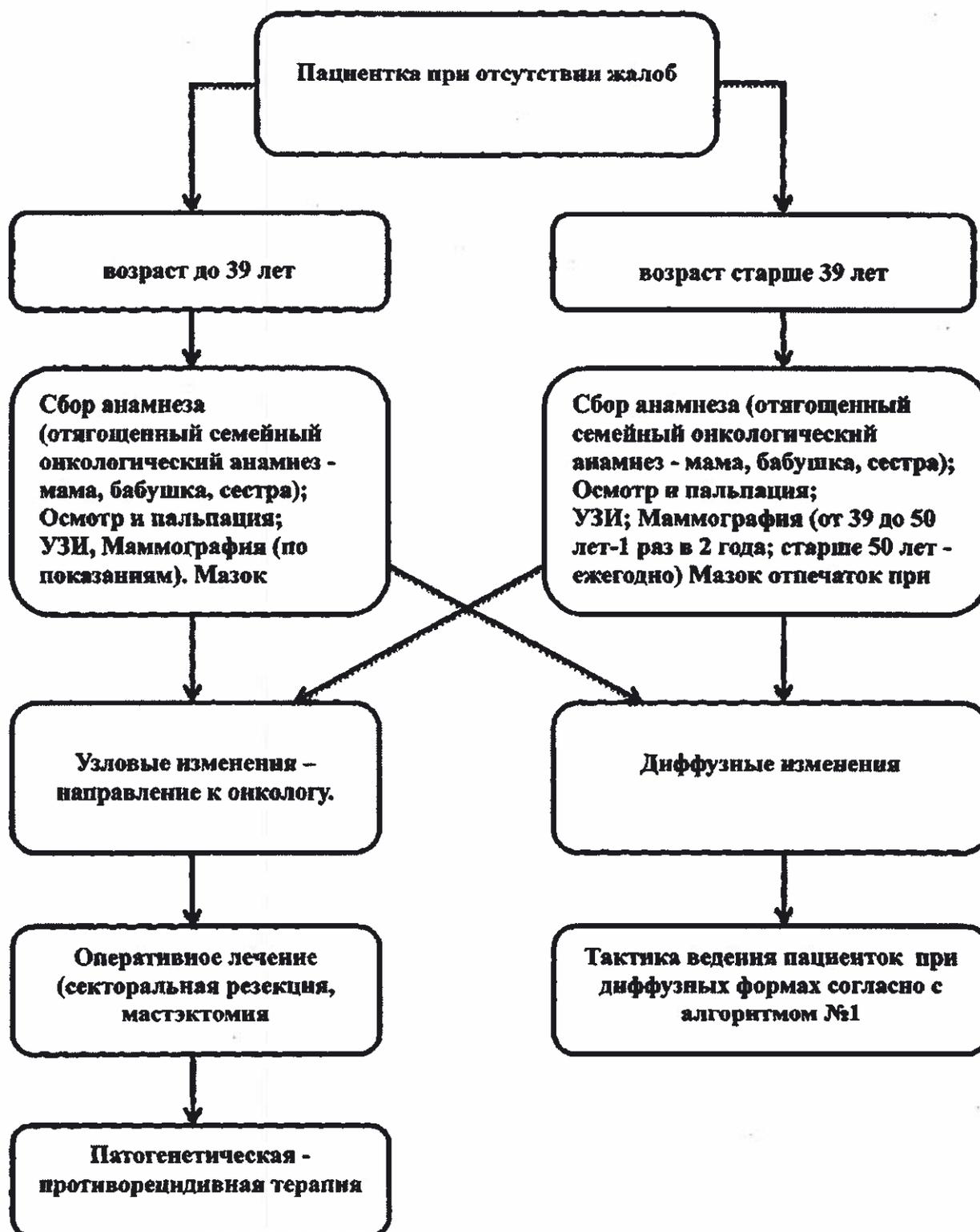
## **Приложение 2. Алгоритм обследования женщин с заболеваниями молочных желез**

Обследование проводят в I фазу менструального цикла (5-12 день менструального цикла) и начинают с клинического исследования, определяющего дальнейшую тактику ведения пациентов.

В последующем проводится лучевая диагностика. На заключительном этапе осуществляются лабораторные и морфологические методы исследования.



Алгоритм обследования женщин при отсутствии жалоб



## Классификация заболеваний молочной железы

По определению Всемирной организации здравоохранения (1984) мастопатия - это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся спектром пролиферативных (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивных (атрофия, фиброз, кисты) изменений ткани железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

В международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10 пересмотра) болезни молочной железы (N60-N64) относятся к XIV классу «Болезни мочеполовой системы»:

N 60 Доброкачественная дисплазия молочной железы. Включена: фиброзно-кистозная мастопатия.

N 60.0 Солитарная киста молочной железы. Киста молочной железы.

N 60.1 Диффузная кистозная мастопатия. Кистозная молочная железа.

Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3).

N 60.2 Фиброаденоз молочной железы.

Исключена: фиброаденома молочной железы (D24).

N 60.3 Фибросклероз молочной железы.

Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия.

N 60.4 Эктазия протоков молочной железы.

N 60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы.

N 60.9 Дорокачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

N 62 Гипертрофия молочной железы.

N 63 Образование в молочной железе неуточненное.

N 64 Другие болезни молочной железы.

N 64.1 Жировой некроз молочной железы.

N 64.2 Атрофия молочной железы.

N 64.3 Галакторея, не связанная с деторождением.

N 64.4 Мастодиния.

Клинико-рентгенологическая классификация фиброзно-кистозной болезни (Рожкова Н.И., 1993).

**Диффузная фиброзно-кистозная болезнь:**

- с преобладанием железистого компонента (аденоз, мастоплазия);
- с преобладанием фиброзного компонента (фиброаденоз);
- с преобладанием кистозного компонента (фиброкистоз);
- склерозирующий аденоз (аденофиброз, лобулярный склероз, миоидный склероз, фиброзирующий аденоз, разрастание корзинчатых клеток);
- смешанная форма.

**Узловая фиброзно-кистозная болезнь:**

- узловая фиброзно-кистозная болезнь (локальный фибросклероз);
- киста; -  
фиброаденома;
- листовидная фиброаденома;
- жировой некроз;
- липома;
- лимфатические узлы;
- внутрипротоковая папиллома;
- гинекомастия.

## **Приложение № 3 Клинические рекомендации по лечению женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез**

1. Лечение пациенток осуществляется в зависимости от формы заболевания молочной железы по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10 пересмотра).

При подозрении на малигнизацию пациентка направляется на консультацию к онкологу в соответствии с приложением 6.

Лечение доброкачественных заболеваний молочных желез следует начинать с отмены эстроген-содержащих контрацептивов.

**2. Лечение фибroadеноза молочной железы (МКБ N 60.2).**

2.1 Индолкарбинол по 200 мг 2 раза в день 6 месяцев.

2.2 Прогестерон гель (для наружного применения) 1% 0,025г, по 2,5 мг 1-2 раза в день до 3 месяцев.

**3. Лечение диффузной кистозной мастопатии (МКБ N 60.1) фибросклероза молочной железы (МКБ N 60.3).**

3.1. Индолкарбинол по 200 мг 2 раза в день 6 месяцев.

3.2. Прогестерон гель 1% (для наружного применения) 0,025г по 2,5 мг 1-2 раза в день до 3 месяцев.

**4. Лечение галактореи, не связанной с деторождением (МКБ N 64.3) и мастодинии (МКБ N 64.4).**

4.1. Индолкарбинол по 200 мг 2 раза в день 6 месяцев.

4.2 Ингибиторы пролактина (каберголин) в течение 6 месяцев.

**5. Лечение узловой формы фиброзно-кистозной болезни: солитарная киста (МКБ N 60.0), фибroadенома (МКБ D 24), жировой некроз молочной железы (МКБ N 64.1), образование в молочной железе неутонченное (МКБ N 63).**

5.1 Оперативное лечение в условиях онкологического стационара с гистологическим исследованием образования молочной железы.

5.2 Противорецидивная терапия:

Индолкарбинол по 200 мг 2 раза в день 12 месяцев.

**6. Хирургическое лечение показано при:**

- узловых пролиферативных формах;
- выявлении пролиферации эпителия в кистах более 5 мм после аспирационной тонкоигольной пункционной биопсии и цитологического исследования;
- кистах более 5 мм без пролиферации, подлежащих аспирационной

тонкоигольной пункционной биопсии с цитологическим исследованием,  
при повторном наполнении кисты - оперативное лечение;

- микрокальцинатах на маммограммах;
- неэффективности консервативной терапии.

## **Приложение № 4 Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез**

Обследование молочных желез женщин осуществляется в рамках первичной медико-санитарной помощи в медицинских организациях независимо от формы собственности: фельдшерско-акушерские пункты, смотровые кабинеты, амбулаторно-поликлинические учреждения, женские консультации (акушерско-гинекологические кабинеты).

Проведение 1 этапа обследования независимо от возраста пациенток включает в себя сбор жалоб, анамнеза, осмотр и пальпацию молочных желез.

После проведения 1 этапа обследования при наличии или отсутствии жалоб, признаков заболеваний молочных желез и гинекологических заболеваний всем женщинам проводится:

до 40 лет ультразвуковое исследование молочных желез;

с 35-39 лет - одна исходная маммография;

40-50 лет и старше - маммография проводится 1 раз в 2 года, старше 50 лет - 1 раз в год.

Женщинам в возрасте до 40 лет маммография проводится при подозрении на рак молочной железы, а также при наличии факторов высокого риска развития рака молочной железы (наличие указаний на рак молочной железы у родственников) и выполняется по назначению врача гинеколога, врача онколога, хирурга, терапевта, медицинского персонала смотрового кабинета и фельдшерско-акушерского пункта.

Факторы риска: возраст начала менструации до 13 лет; гинекологические заболевания в анамнезе (миома, полип матки, эндометриоз, кисты яичников, дисфункция яичников, бесплодие); отсутствие родов; первые роды в возрасте старше 30 лет; отрицательные стрессовые ситуации; ушибы, мастит, операции на молочной железе; онкологические заболевания молочной железы у кровных родственников по женской линии (матери, бабушки, сестры, тети и т.п.)

Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез в смотровых кабинетах поликлиник и на фельдшерско-акушерских пунктах.

1. После проведения общего обследования у пациенток, обратившихся впервые в течение года в амбулаторно-поликлиническое учреждение (смотровой кабинет, фельдшерско-акушерский пункт) медицинским персоналом смотрового кабинета проводится дополнительное изучение анамнеза для выявления факторов риска заболеваний молочных желез с целью проведения профилактических мероприятий и оформляется вкладыш к медицинской карте амбулаторного больного «Факторы риска заболеваний молочной железы у женщин».

2. После проведенного обследования и дополнительного изучения факторов риска заболеваний молочной железы медицинским персоналом смотрового кабинета и фельдшерско-акушерского пункта формируются группы пациенток в соответствии с приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 15.03.2006 № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы»:

группа 1 - здоровые лица, не имеющие факторов риска и изменений в молочной железе;

группа 2 - лица, имеющие анамнестические факторы риска без изменений в молочной железе;

группа 3 - лица, имеющие анамнестические факторы риска и изменения в молочной железе;

группа 4 - лица, имеющие изменения в молочной железе без наличия анамнестических факторов риска.

3. В соответствии с принадлежностью пациентки к определенной группе медицинским персоналом смотрового кабинета и фельдшерско-акушерского пункта определяется дальнейший маршрут обследования пациенток:

пациенткам 1 группы рекомендуется пройти очередной осмотр в кабинете не позже, чем через 2 года;

пациенткам 2 группы рекомендуется пройти дополнительное ультразвуковое обследование молочных желез, при наличии показаний провести консультации у соответствующих специалистов, занятия в школах здоровья;

пациенткам 3 и 4 групп рекомендуется пройти дополнительное обследование в рентгеномаммографическом кабинете.

4. При выявлении заболеваний молочных желез медицинский персонал смотрового кабинета и фельдшерско-акушерского пункта передает данные о пациентке:

в женскую консультацию (акушерско-гинекологический кабинет) - при наличии диффузной гиперплазии молочной железы;

в поликлинику врачу, осуществляющему диспансерное наблюдение за

больными с онкозаболеваниями (врачу онкологу, хирургу, терапевту) - при наличии узловых доброкачественных образований в молочной железе.

Организация диспансерного наблюдения женщин с патологией молочных желез в женской консультации (акушерско-гинекологическом кабинете).

Диспансерное наблюдение за женщинами с доброкачественными заболеваниями молочных желез проводится в женской консультации (акушерско-гинекологическом кабинете).

В зависимости от результатов обследования формируются группы:

1 группа: здоровые женщины, которым рекомендуется проходить маммографию один раз в два года до 50 лет и ежегодно старше 50 лет;

2 группа: пациентки с диффузными гиперплазиями молочной железы, которым показано проведение консервативного лечения, обследование для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, щитовидной железы, ультразвуковое исследование (контроль) через 6 месяцев, динамическое наблюдение врача акушера - гинеколога по показаниям, но не реже 1 раза в 6 месяцев, маммография 1 раз в год;

3 группа пациенток с узловыми доброкачественными образованиями в молочной железе направляются к онкологу согласно приложению № 6.

Дифференциальная диагностика, оперативное лечение и диспансерное наблюдение пациенток с узловыми мастопатиями, доброкачественными и злокачественными опухолями проводится врачами онкологами.

## **Приложение № 5 Критерии для направления на консультацию к врачу онкологу**

Показаниями для направления пациенток к врачу-онкологу являются изменения в молочной железе:

уплотнения, узловые образования;  
выделения из соска различного характера (не связанные с беременностью или лактацией);

эрозии, корочки, чешуйки, изъязвления в области соска или ареолы;  
деформация, отек, увеличение или уменьшение размеров молочной железы;  
увеличение лимфатических узлов в подмышечной или надключичной области, выявленные при проведении осмотра и пальпации молочных желез;

все узловые формы и образования, кисты молочных желез более 5 мм;  
кисты молочных желез с наличием пристеночного компонента, выявленные при ультразвуковом исследовании;

сгруппированные микрокальцинаты, узловые образования, кисты более 5 мм, фиброаденомы 1 см и более, одностороннее утолщение кожи, втяжение кожи, асимметричное уплотнение структуры железы, выявленные при маммографии.