

Цервикальные железистые поражения: классификация, диагностика, алгоритмы клинического менеджмента

ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Качалина О.В., д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО, Журина А.С.

Нижний Новгород 2019

Патология матки. Руководство для врачей/ Н.И. Кондриков.-М.: Практическая медицина, 2019:

- Употребление наименования «железистая» применительно к поражениям с дисплазией эпителия эндоцервикального типа нельзя признать достаточно адекватным, поскольку ни эндоцервикс, ни зона трансформации не имеют желёз, т.н. шейные железы представляют собой тубулярные крипты
- В связи с субъективными критериями, используемыми в дифференциальной диагностике между CGIN и AIS, а также редкостью их сочетания, значение диспластических изменений эндоцервикса всё ещё недостаточно ясно
- Ранее под наименованием «железистая дисплазия» рассматривали редко встречающееся поражение клеток эндоцервикального эпителия, более выраженное, чем при воспалительном процессе, но не соответствующее критериям AIS, подобные изменения наблюдаются при реактивном и репаративном процессах в эндоцервиксе
- Согласно данным литературы, учитывая отсутствие единого мнения в отношении критериев диспластических изменений эндоцервикального эпителия и низкие показатели воспроизводимости диагноза «железистая дисплазия», выделение данной патологии не рекомендуется, наименование «дисплазия эндоцервикального эпителия» отсутствует в гистологической классификации ВОЗ(2014)

Классификация Всемирной организации здравоохранения 2014 г. включает следующие опухоли и опухолеподобные поражения железистого эпителия:

Железистые опухоли и их предшественники

- Аденокарцинома in situ
- Аденокарцинома (эндоцервикальная, эндометриоидная, светлоклеточная, серозная, мезонфральная, аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, муцинозный рак без дополнительного уточнения, перстневидноклеточный, желудочного, кишечного типов, железисто-ворсинчатый рак)

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения железистого эпителия

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Эндоцервикальный полип• Мюллера папиллома• Наботовы кисты• Туннельные кластеры• Микрожелезистая гиперплазия• Дольковая эндоцервикальная гиперплазия• Диффузная ламинарная эндоцервикальная гиперплазия | <ul style="list-style-type: none">• Незаращённые остатки мезонефрального протока и гиперплазия• Феномен Ариас-Стеллы• Эндоцервикоз• Эндометриоз• Тубоэндометриоидная метаплазия• Эктопированная ткань предстательной железы |
|--|--|

Цервикальная glandулярная интраэпителиальная неоплазия (CGIN) – изменения железистого эпителия шейки матки, предшествующие аденокарциноме

Синонимы:

Цевикальная glandулярная атипия

Glandулярная дисплазия,

Эндоцервикальная дисплазия

Железистая дисплазия низкой степени тяжести (low-grade CGIN)

Дисплазия I степени
Дисплазия II степени

Железистая дисплазия высокой степени тяжести (high-grade CGIN)

Дисплазия III степени
Аденокарцинома in situ

1.Zaino R.J. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix.Int.J/ Gynecol. Pathrol.2002; 21(4):314-26

2.Опухоли тела и шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка,М., Практическая медицина, 2015 г.

- **CGIN любой степени редко выявляется макроскопически и почти никогда не обнаруживается при кольпоскопии, что обусловлено глубоким расположением и локализацией в цервикальном канале**
- **Нередко поверхностный эпителий не изменён, а в процесс вовлечены только крипты**
- **Микроскопически железы с дисплазией располагаются в поверхностных (до 5 мм) слоях эндоцервикса, но могут выявляться и глубже (до 8 мм), поэтому уровень залегания не может быть самостоятельным диагностическим признаком для отличия диспластических изменений от инвазивной аденокарциномы**
- **HG CGIN может обнаруживаться во всех отделах цервикального канала, но чаще локализуется вблизи границы плоского и цилиндрического эпителия, по периферии очагов CIN, плоскоклеточного рака или аденокарциномы ^[1]**

- **Распределение дисплазии может быть фокальным, мультицентрическим и диффузным, что диктует необходимость правильной и адекватной вырезки материала** ^[1]
- Дисплазия железистого эпителия может поражать крипты, располагающиеся под нормальным поверхностным эпителием, хотя чаще обнаруживается под метаплазированным плоским эпителием, нередко с признаками дисплазии
- **При дисплазии желёз нет инвазии подлежащей стромы, нехарактерна десмопластическая реакция стромы и воспалительная инфильтрация вокруг железистых структур**
- **HG CGIN характеризуется выраженной экспрессией маркёра пролиферации Ki-67, белка регулятора клеточного цикла p16**
- **При LG CGIN уровень пролиферативной активности и экспрессии p16 значительно ниже, что свидетельствует о низком злокачественном потенциале** ^[2]

1. Zaino R.J. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Int.J/ Gynecol. Pathol. 2002; 21(4):314-26

2. Опухоли тела и шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка, М., Практическая медицина, 2015 г.

История «Системы Bethesda» для определения цитологии шейки матки насчитывает три десятилетия

В декабре 1988 года группа людей, имеющих опыт в цито-, гистопатологии и ведении пациентов, встретилась в Национальном институте здравоохранения в Бетесде, штат Мэриленд^[1]

Первая конференция в Bethesda

- заложила основу для стандартизации терминологии, включая как цитологию, так и гистологию
- положила начало значительным исследованиям в области биологии и экономически эффективного лечения аногенитальных поражений, связанных с ВПЧ
- способствовала всемирному объединению клинического управления этими поражениями

1. Соломон Д, Nayar R, Wilbur DC (eds): Система Bethesda для сообщения о цитологии шейки матки: определения, критерии и пояснительные примечания, изд. 3. Нью-Йорк, 2015.

Bethesda 2014: почему?

В последнее десятилетие произошли изменения в области скрининга, профилактики и лечения РШМ:

- расширение использования **жидкостных препаратов**
- добавление **совместного тестирования** (Пап и HPV тестирование)
- **первичное тестирование HPV** и дальнейшее понимание биологии ВПЧ
- изменения в терминологии гистопатологии
- утверждение и внедрение **профилактических вакцин против ВПЧ**, обновленных руководств по скринингу и диагностике РШМ

В 2006 и 2012 гг. были обновлены руководящие указания по аномальным результатам цитологии, что привело к более широкому включению **HPV и генотипированию** для сортировки и последующего наблюдения

С увеличением охвата вакцинацией против ВПЧ и последующим снижением распространенности поражений, связанных с ВПЧ16/18, цитология шейки матки станет еще более сложной в отношении интерпретации из-за потери чувствительности, когда распространенность заболевания низкая

На основе этих изменений **2014 год** стал подходящим временем для обновления терминологии системы Bethesda 2001 года, уточнения морфологических критериев и включения изменений и дополнительной новой информации в **третье издание атласа Bethesda** по цитологии шейки матки

Кульминацией этого процесса стало уточнение позиций и содержания, которые были включены в **TBS-2014 и в третье издание атласа Bethesda** ^[1]

1.Наяр Р., Уилбур, округ Колумбия (ред.): Система Bethesda для сообщения о цитологии шейки матки: определения, критерии и пояснительные примечания, изд. 3. Нью-Йорк, Спрингер, 2015.

Третье издание атласа Bethesda что изменилось?

1. Отчет о доброкачественных эндометриальных клетках рекомендуется для женщин в возрасте ≥ 45 лет

Обоснование: Клетки эндометрия являются нормальным явлением во время менструации и пролиферативной фазы менструального цикла, **в постменопаузе их наличие считается ненормальным и повышает вероятность неоплазии эндометрия**, TBS-1988 рекомендовала сообщать о «цитологически доброкачественных» клетках эндометрия в постменопаузе, чтобы **предупредить о возможной патологии** ^[1]

В 2001 году, поскольку менопаузальный статус часто неизвестен для лаборатории, было предложено указывать на наличие эндометриальных клеток **в возрасте ≥ 40 лет**, чтобы максимизировать вероятность включения всех женщин в постменопаузе, а **клиническую корреляцию следует оставить на усмотрение врача** ^[2]

Во время обновления TBS-2014, после обзора литературы и общественного обсуждения, было решено, что **для повышения прогностической ценности этой категории следует сообщать о цитологически «доброкачественных» клетках эндометрия у женщин в возрасте ≥ 45 лет, а оценка эндометрия должна проводиться только у женщин в постменопаузе** ^[3]

1.Семинар Национального института рака: Система Bethesda 1988 года для сообщения о шеечных / вагинальных цитологических диагнозах. JAMA 1989; 262: 931-934.

2.Соломон Д., Дейви Д., Курман Р. и др. : Система Bethesda 2001: терминология для сообщения результатов цитологии шейки матки. JAMA

Bethesda 2014: что изменилось?

2. Для плоскоклеточных поражений не было создано новой категории, указывающей на одновременное наличие LSIL и HSIL

Обоснование: иногда встречается образец с признаками LSIL и HSIL; однако в случаях с HSIL наличие параллельного LSIL не является необходимым для интерпретации

Было высказано предположение, что эти промежуточные морфологические паттерны могут быть лучше обозначены как «LSIL, нельзя исключать HSIL» или «LSIL-H»

При подготовке TBS 2014 года был достигнут консенсус, что номенклатура TBS должна быть ограничена категориями LSIL и HSIL, **сохраняя двухуровневую схему классификации**

Добавление терминологии, такой как «LSIL-H», привело бы к **фактической трехуровневой системе**, по существу сводящей на нет полезные аспекты двухуровневой номенклатуры TBS

Использование любой новой неопределенной терминологии цитологии может привести к путанице среди врачей и неправильному ведению пациенток

В редких случаях, когда невозможно классифицировать SIL как низкое или высокое, может быть уместным комментарий, объясняющий природу неопределенности

Интерпретация **ASC нельзя исключать HSIL (ASC-H)** может быть сделана в дополнение к интерпретации LSIL - это указывает на присутствие определенных LSIL, а также некоторых клеток, которые предполагают возможность HSIL

Промежуточные интерпретации должны охватывать лишь небольшую часть случаев в любой лаборатории, т.к. классификация на LSIL или HSIL возможна в большинстве случаев после тщательной общей оценки морфологии клеток^[1]

Bethesda 2014: что изменилось?

Из 12 глав 6 соответствуют основным категориям интерпретации Bethesda, остальные посвящены другим злокачественным новообразованиям, анальной цитологии, отчетам о дополнительном тестировании, компьютерному скринингу, учебным заметкам и **новой главе по оценке риска рака шейки матки**

Глава 6: Патология железистых эпителиальных клеток

Пап-тест не был разработан для скрининга железистых поражений шейки матки, эти отклонения сложнее исследовать и интерпретировать по сравнению с их плоскими аналогами, в настоящее время определяются более сложные проявления поражений желез и их имитация в образцах

Внимание! TBS не одобряет какую-либо конкретную методологию или производителя (-ей) для сбора образцов, компьютерного скрининга, вспомогательного ВПЧ или другого тестирования

Система Бетесда: Т-зона. Цитологическое резюме:

- TBS-2014 рекомендует отмечать в цитологическом отчёте наличие или отсутствие ЗТ, как одного из важнейших компонентов, обеспечивающих качество и адекватность образца
- О наличии ЗТ свидетельствуют 10 и более представленных эндоцервикальных или клеток метаплазированного эпителия, которые могут быть единичными или располагаться в кластерах
- Часто бывает трудно провести дифференциальную диагностику между атрофической Т-зоной и парабазальными клетками
- ЗТ бывает не представлена приблизительно в 10-20% Пап-образцов;
- Отсутствие ЗТ в образце не требует изменения стратегии цитологического скрининга;
- Однако, при отсутствии ЗТ, необходима консультация с лечащим врачом, особенно, если в анамнезе есть указания на лечение по поводу атипии железистого эпителия, аденокарциномы, и других неопластических процессов

Эстрокад® - это оптимальный выбор для старта терапии цервикальной и вагинальной атрофии с «двойным» действием

- с диагностической целью при неясных цитологических результатах на фоне атрофических изменений

Эстрокад® содержит «нагрузочную дозу» эстриола 0,5 мг, которая улучшает качество жизни женщины уже с первых недель терапии¹:

- уменьшается ощущение сухости и зуда во влагалище,¹
- снижается частота мочеиспускания, особенно ночного¹

Эстрокад® содержит суппозиторную основу Витепсол, которая обеспечивает дополнительное увлажнение слизистой:²

- оказывает эффект лубриканта
- облегчает введение препарата
- успокаивает воспаленную слизистую

Эстрокад® имеет схему приема – 1 раз в сутки – благодаря чему может комбинироваться с местной терапией инфекций:

вечером - овуля Нео-Пеноторан® Форте Л с местным анестезирующим действием

утром - суппозиторий препарата Эстрокад®

* ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

1. Шмелева С.В., Манухин И.Б., Тактаров В.Г. Качество жизни женщин старшей возрастной группы с урогенитальными расстройствами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007, т.6, №4, стр. 22-26
2. Каталог компании Химмед «Суппозиторные основы WITEPSOL® для фармацевтики» (Oleochemicals)

Атрофия слизистой влагалища способствует рецидивированию вагинитов и инфекций мочевыводящих путей¹

При выраженной атрофии урогенитального эпителия истонченная слизистая оболочка влагалища реагирует сильным раздражением и зудом на введение любого препарата в виде свечей²

Метронидазол³

протозойное действие
антибактериальное действие
«убивает» собственные лактобактерии

Уникальная топическая формула - комбинация

метронидазола 750 мг

Миконазол³

противогрибковое действие
бактерицидное действие в отношении грамположительных

миконазола 200 мг

лидокаина 100мг

Лидокаин³

анестезирующее действие
«убивает» зуд, жжение, боль и дискомфорт

НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ Л

**СНИМАЕТ БОЛЬ, ЗУД,
ЖЖЕНИЕ УЖЕ ЧЕРЕЗ 3-5
МИНУТ**

1. Ордянец И.М., Хильда Ю.С. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Новые возможности патогенетически оправданной местной терапии. Status Praesens, 2015
2. Шестакова И.Г. и др. Уровагинальный эпителий в ожидании эстрогенов. Статус Презанс, 2015, №2. С.78-84
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-пенотран Форте Л №ЛП-000486

Цитологическое заключение по системе Бетесда 2014

Тип цитологического препарата	Традиционный Пап-тест Жидкостной Пап-тест
Интерпретация результата анализа	
Адекватность цитологического препарата	• Материал удовлетворительный • Материал, неудовлетворительный для исследования
Цитограмма без особенностей	
Отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности (NILM)	
Неопухолевые изменения (с указанием типа изменений) NILM	1. Неопухолевые клеточные изменения: Плоскоклеточная метаплазия; Кератоз; Трубная метаплазия; Атрофия; Изменения, связанные с беременностью 2. Реактивные изменения, связанные с: Наличием элементов воспаления; Воспалением (включая репаративные изменения), лимфоцитарным (фолликулярным) цервицитом); Воздействием радиации; Внутриматочной контрацепцией;
Специфические инфекционные агенты: Trichomonas vaginalis; Грибковые организмы, морфологически сходные с Candida spp.; Изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; Бактерии, морфологически сходные с Actinomyces; Клеточные изменения, связанные с Herpes simplex; связанные с Cytomegalovirus Другие: клетки эндометрия (у женщин в возрасте старше 45 лет)	

Цитологическое заключение по системе Бетесда 2014

Эпителиальная атипия

Клетки плоского эпителия с атипией:

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

Атипия железистого эпителия:

Атипичные клетки железистого эпителия:

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

Атипичные клетки железистого эпителия: эндоцервикальные клетки/железистые клетки с подозрением на неоплазию (AGC favor neoplastic);

Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS).

Аденокарцинома:

- Эндоцервикальная.
- Эндометриальная.
- Без дополнительного уточнения (БДУ).

Другие злокачественные новообразования (указать какие) Дополнительные тесты (Результаты исследования) Указание использования компьютеризированной интерпретации препарата

Хотя знание нормальной морфологии, ее вариаций и аномалий эпителия имеет важное значение, **некоторая степень межврачебной и межлабораторной вариабельности в интерпретации цитологии шейки матки всегда будет реальностью**

Несмотря на разработку новых методов скрининга рака шейки матки и недостаточную чувствительность теста Папаниколау, нужно помнить, что **он несомненно имеет значительную пользу во всем мире**

Из-за большей специфичности по сравнению с тестированием на ВПЧ, **ПАП-тест будет иметь важное значение в качестве диагностического инструмента для сортировки после положительного скринингового теста на ВПЧ**

В регионах, где тестирование на ВПЧ недоступно или не оплачивается, регулярное Пап-тестирование остается предпочтительным методом скрининга^[1]

- С точки зрения типологии Системы Bethesda, обнаружение «атипичных железистых клеток» (AGC) указывает на «морфологические изменения, которые превышают те, которые обычно ожидаются, но которые не достаточны, чтобы предложить диагноз аденокарциномы *in situ*» (AIS)
- AGC является необычной цитологической интерпретацией, встречающейся в <0,5% рутинных Пап-тестов
- Учитывая редкость и многочисленные источники железистых клеток, диагноз AGC связан с **высоким уровнем вариабельности** между наблюдателями и **множественными дифференциальными диагнозами**
- Цитологический диагноз AGC **связан с повышенным риском предраковых и инвазивных поражений** [1]

1. SAMJ, S. Afr. мед. к. том.106 N.9 сентябрь 2016

<http://dx.doi.org/10.7196/samj.2016.v106i9.10472> ИССЛЕДОВАНИЕ «Гистологическое значение атипичных железистых клеток для цитологии шейки матки: опыт работы в больнице Groote Schuur, Кейптаун, Южная Африка» Л.Д. Хоффман I ; ХТ Ву II

Гистологическая корреляция и клиническая значимость атипичных железистых клеток в цитологическом тесте шейки матки

**Клинико-патологическое значение атипичных железистых клеток на
цервикагинальных мазках Папаниколау: Kim et al. Католический университет
Квандонга, Диагностическая цитопатология 45(10), Август 2017г.:**

Клинические переменные были собраны из медицинских карт ретроспективно, а
последующие гистологические диагнозы были соотнесены с подкатегориями AGC
Результаты: с января 2009 г. по декабрь 2014 г. **741 (0,17%)** из **435 778** мазков шейки
матки было интерпретировано как **AGC**

Из 713 случаев, включенных в анализ исследования в **33,9%** случаев были
диагностированы клинически значимые поражения, которые включают
**плоскоклеточную или железистую неоплазию шейки матки (1,4% и 10,0%), неоплазию
эндометрия (21,5%) и другие метастатические карциномы (1,0 %)**

Неоплазия эндометрия была наиболее распространенной значительной патологией у
женщин в возрасте ≥ 40 лет (28,4%), тогда как **неоплазия шейки матки** была наиболее
часто диагностируемым поражением у женщин в возрасте < 40 лет (14,5%)

При анализе факторов, которые могли повлиять на результаты Pap, наиболее часто
документировалось использование ВМС (10,3%) и беременность (7,3%)

**Вывод: Относительно высокая частота значительных новообразований, связанных с
AGC, подчеркивает важность соблюдения руководящих принципов управления AGC,
которые рекомендуют раннее и интенсивное исследование с использованием
нескольких методов тестирования**

Гистологическая корреляция и клиническая значимость атипичных железистых клеток в тестах шейки матки: анализ 540 случаев в одном учреждении Тэ-Кью Джанг с соавт., Медицинский Центр Асан, Исследование рака, январь 2019г.:

Целью данного исследования являлось определение частоты клинически значимых гистопатологических повреждений у женщин с идентифицированными атипичными железистыми клетками (AGC)

Из когорты 540 с AGC, клинически значимые гистологические результаты были получены в 170 случаях с AGC (31,5%)

Из 170 клинически значимых случаев у 15,9% были диагностированы злокачественные образования

Вывод: данные о клинически значимых поражениях более чем у 30% пациентов подтверждают рекомендацию о том, что женщинам, у которых выявлены AGC, требуется гистологическое исследование

Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JL. Клиническое значение атипичных железистых клеток в цитологии шейки матки. Статья: Обзор литературы 107 (3): 701-8 • апрель 2006 г. Источник: [PubMed Редингская больница и медицинский центр](#)

Цель: Оценить распространенность и гистологические результаты у пациентов с атипичными железистыми клетками неопределенного значения (AGUS)

Поиск английской литературы PubMed / MEDLINE / Ovid HealthStar проводился с января 1988 года по март 2004 года

Критерии поиска включали термины «атипичные железистые клетки неопределенного значения», «AGUS» или «AGC»

Из 2 389 206 Пап-тестов, включенных в эти исследования, у 6829 (0,29%) был AGUS

99,6% тестов AGUS Pap уточнялись с помощью кольпоскопии, прицельной биопсии, эндоцервикального кюретажа, биопсии эндометрия и обследования таза

Исследования показали:

- **8,5%** плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести (LSIL),
- **11,1%** плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL),
 - аденокарцинома in situ **2,9%**,
 - гиперплазия эндометрия **1,4%**,
- злокачественная опухоль **5,2%**, из них: аденокарцинома эндометрия (**57,6%**), аденокарцинома шейки матки (**23,6%**), рак яичников и маточной трубы (**6,4%**), плоскоклеточный рак шейки матки (**5,4%**) и другие (**6,9%**)
 - Из Пап-тестов **AGUS** оставшиеся **71,0%** соответствовали доброкачественным данным, включая реактивные изменения, полипы и нормальную гистологию

Пациенты с AGUS с сопутствующим ASCUS, имеют большую вероятность заболевания

Гистологическое значение атипичных железистых клеток для цитологии шейки матки: опыт работы в больнице Groote Schuur, Кейптаун, Южная Африка Л.Д. Хоффман ^I ; ХТ Ву ^{II}

Из 237 женщин с цитологическим диагнозом AGC, у которых были последующие гистологические диагнозы, у 120 (50,6%) была значимая патология- цервикальная интраэпителиальная неоплазия ЦИН2+

Значимая патология шейки матки была наиболее распространенной у женщин в возрасте <50 лет, в то время как значимая патология эндометрия преобладала у женщин в возрасте ≥ 50 лет

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: AGC, идентифицированные на Пап-тестах, могут быть маркерами для потенциально значимой патологии

Тестирование на ДНК вируса папилломы человека рекомендуется для молодых женщин с диагнозом AGC, чтобы сократить инвазивные исследования и минимизировать расходы в условиях ограниченных ресурсов

- Ретроспективный аудит всех Пап-тестов с диагнозом AGC по цитологии шейки матки и последующие гистологические исследования, проведенные Национальной лабораторией здравоохранения при GSH, были проведены в период с 17 февраля 2003 г. по 31 декабря 2014 г**
- Подобные проверки, а также исследования, в которых изучалась клиническая значимость AGC, были выявлены с помощью поиска английской литературы Medline / PubMed с 1988 по 2015 год**

За период исследования 410 867 пациенток прошли Пап-тестирование, 424 (0,1%) были классифицированы как AGC, 237 пригодным для анализа (с последующим гистологическим исследованием) соответствовали гистологические диагнозы:

Доброкачественные эпителиальные состояния 82(36,4%)

LSIL 35(14,8%)

HSIL(CIN2+) 40(16,9%)

Цервикальная аденокарцинома 2(0,8)

Плоскоклеточная карцинома 28(11,8)

Карцинома эндометрия 47(19,8)

Карцинома влагалища 1(0,4)

Гиперплазия эндометрия 2(0,8%)

У 120 (50,6%) был диагностирован значительный клинический диагноз, 76 диагнозов в этой группе (32,1%) были классифицированы как злокачественные новообразования, 86 очагов (36,3%) имеют плоскоклеточное происхождение, 7 из маточных карцином (3,0%) были гистологически идентифицированы как смешанные опухоли Мюллера

Средний возраст пациентов в исследовании составил 50,5 лет

Распределение по возрасту женщин с диагнозом AGC и последующей гистологической корреляцией

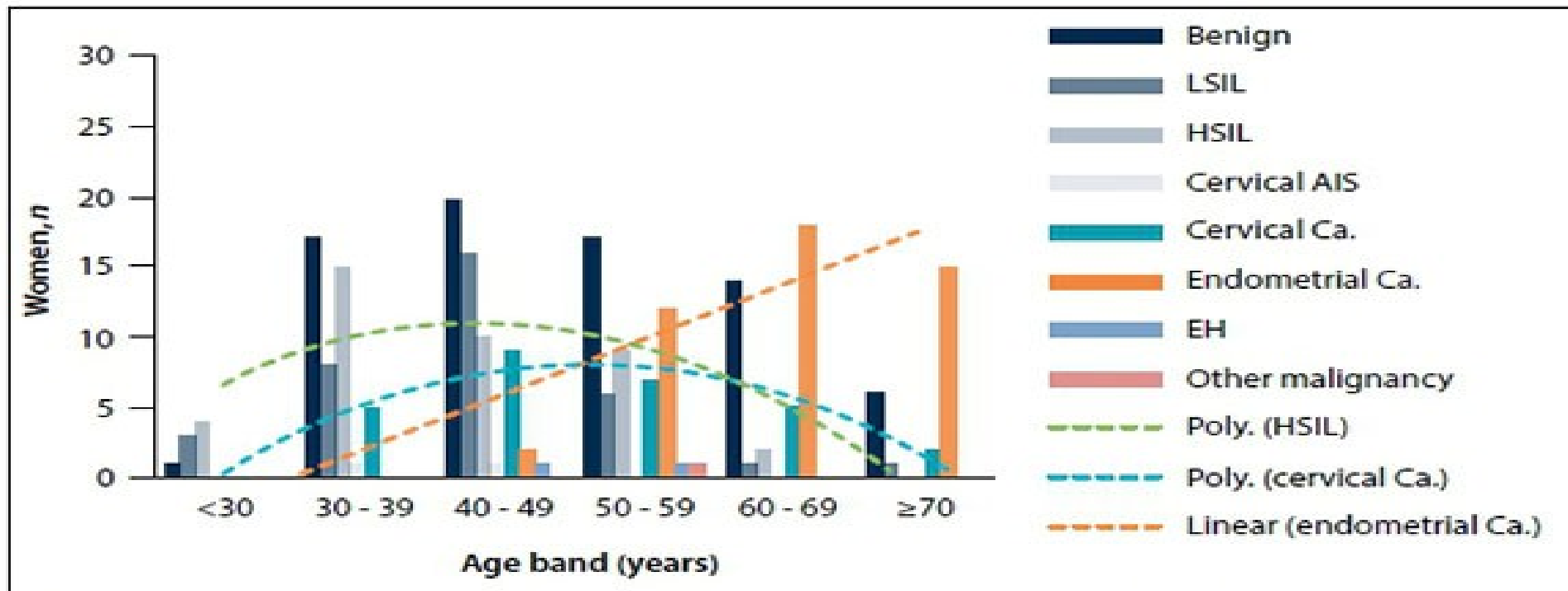


Fig. 1. Histological diagnosis by age band in women with a cytological diagnosis of AGC. (Ca. = carcinoma; Poly. = polynomial regression.)

Частота поражений CIN2 + достигла своего пика в возрасте 40 лет
распространенность рака шейки матки была самой высокой в 49 лет,
рака эндометрия - в 65 лет

**Возраст > 50 лет прогнозировал значительную патологию:
женщины старше 50 лет страдали в 2,39 раза чаще**

**HSIL или рак шейки матки диагностированы у 29,5% пациенток -
указание на наличие ВПЧ ВКР**

**Общепринято, что ВПЧ является агентом, вызывающим неоплазию
шейки матки^[1,2,3]**

**Существует более 100 признанных генотипов ВПЧ, но на типы 16 и 18
приходится примерно 70% случаев CIN ^[3]**

**Исследования также показывают, что анализ ДНК ВПЧ полезен для
дифференциации поражений шейки матки и эндометрия ^[1] и что
наличие ВПЧ значительно увеличивает риск развития цервикальной
патологии ^[2]**

**Очевиден повышенный риск ВПЧ- ассоциированного поражения шейки
матки у женщин, инфицированных патогенами, передаваемыми
половым путем: коинфекция ВПЧ и других венерических заболеваний
увеличивает риск развития HSIL или рака шейки матки ^[2]**

1. Касл П., Феттерман Б., Пойтрас Н., Лорей Т., Шабер Р., Кинни В. Соотношение цитологии атипичных железистых клеток, возраста и выявления вируса папилломы человека с рисками рака шейки матки и эндометрия. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (2): 243-248. DOI: 10.1097 / AOG.0b013e3181c799a3
2. Денни Л. Профилактика рака шейки матки. *Reprod Health Matters* 2008; 16 (32): 18-31. DOI: 10.1016 / S0968-8080 (08) 32397-0
3. Кумар В., Аббас А.К., Астер Дж., Ред. Роббинс Основная патология. 9-е изд. Филадельфия: Elsevier, 2013: 685689

Спрей Эпиген Интим обладает широким спектром действия

Противовирусное действие

Вне клеток:

- Вызывает выход вириона из капсида, препятствуя проникновению вирусов в клетки

Внутриклеточно:

- Останавливает активацию вирусом белков в инфицированных клетках, препятствуя сборке вируса



Иммуностимулирующее действие

- Повышает число и активность Т – лимфоцитов
- Увеличивает концентрацию иммуноглобулинов А и М
- Индуцирует выработку собственных интерферонов

Противовоспалительное действие

- Тормозит выброс кининов и синтез простагландинов в зоне воспаления и стимулирует гуморальные и клеточные факторы

Противозудное действие

- Тормозит выброс кининов и синтез простагландинов в зоне воспаления

Регенерирующее действие

- Улучшает репарацию кожи и слизистых

Активен в отношении вируса папилломы человека, герпесвирусов 1 и 2 типа, цитомегаловируса

Схема применения спрея Эпиген Интим

Папилломавирусная инфекция: патология шейки матки, остроконечные кондиломы

Для подготовки к деструкции	3 раза в сутки в течение всего периода этиотропной терапии
На фоне деструкции	5 раз в сутки в течение 10 дней и дольше до полного заживления
Для профилактики рецидивов	3 раза в сутки в течение 1 месяца
Для профилактики прогрессирования инфекции	До и после полового акта При воздействии провоцирующих факторов (стресс, переутомление, ОРВИ, прием антибиотиков, цитостатиков) 3 раза в день интравагинально и наружно в течение всего периода воздействия провоцирующих факторов

Воспалительные заболевания: вульвиты, вагиниты неспецифические (кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз в составе комплексной терапии)

В острый период	Интравагинально 3-4 раза в день в течение 7-10 дней, при необходимости через 10 дней курс лечения повторить
С профилактической целью	При воздействии провоцирующих факторов (стресс, переутомление, ОРВИ, прием антибиотиков, цитостатиков) 3 раза в день интравагинально и наружно в течение всего периода воздействия провоцирующих факторов

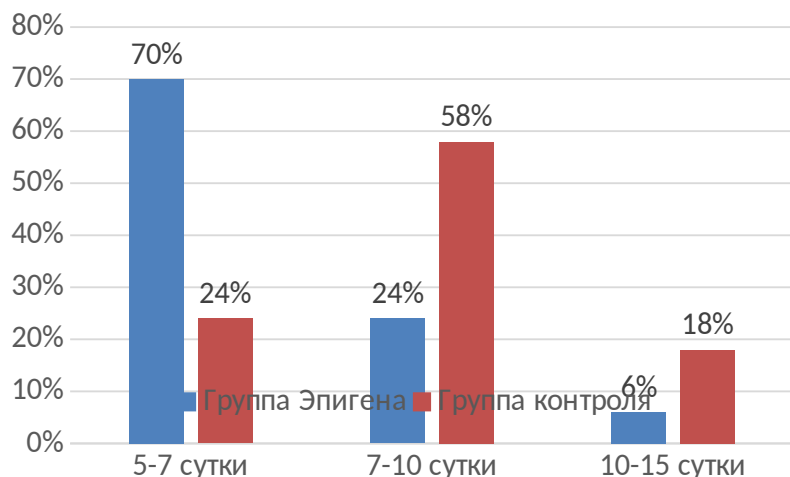
Дискомфорт в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением, сухостью слизистых оболочек

Для снятия дискомфорта	2 раза в день утром и вечером в течение 2-3 недель
Для профилактики дискомфорта	Регулярно после полового акта

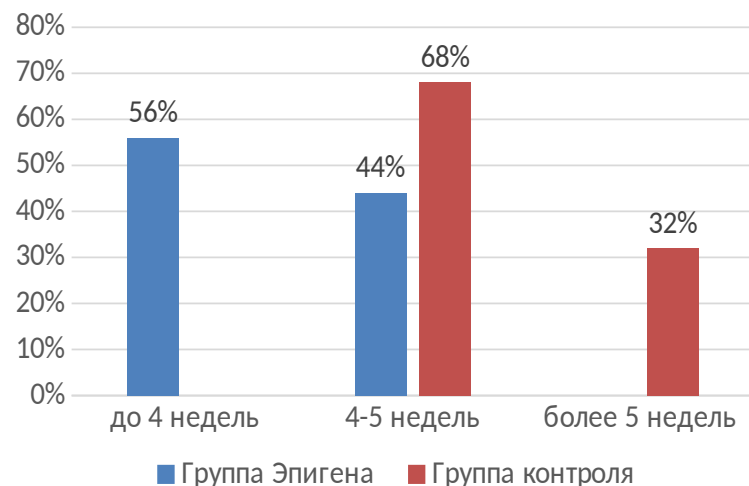
Разрешен к применению на всех сроках беременности и в период лактации

Спрей Эпиген Интим ускоряет сроки эпителизации раны и снижает риски ближайших и отсроченных осложнений после деструктивного лечения шейки матки

Сроки отхождения струпа после деструкции, %



Сроки эпителизации после деструкции, %



Результаты исследования:

- Регенерация протекала без образования грубого рубца во всех случаях применения Эпигена Интим, а в группе сравнения отмечено 2 (1,8%) случая стеноза наружного зева
- В группе с применением спрея Эпиген Интим ни в одном случае не отмечалось обильных кровяных выделений или кровотечений, а у 57,1% пациенток вообще не отмечалось кровяных выделений в момент отторжения струпа. В контрольной группе у 8 пациенток послеоперационный период был осложнен умеренным кровотечением, остановленным с помощью радиокоагуляции

Наличие не ВИЧ / ВПЧ венерических патогенов: Было зарегистрировано присутствие видов *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, ВПГ, *Chlamydia* или *Trichomonas vaginalis*

Распространенность HSIL или рака шейки матки составляла 31,9% у женщин, инфицированных хотя бы одним патогеном, против 29,1% у неинфицированных женщин

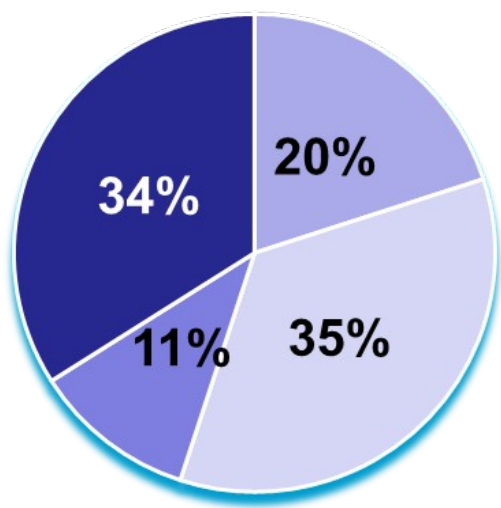
Результаты собственных исследований, 2012-2016 г.г.:

оценка биоценоза нижнего отдела генитального тракта (бактериоскопия с окраской по Граму, ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием тест-системы «Фемофлор-16» и «Фемофлор-скрин»)

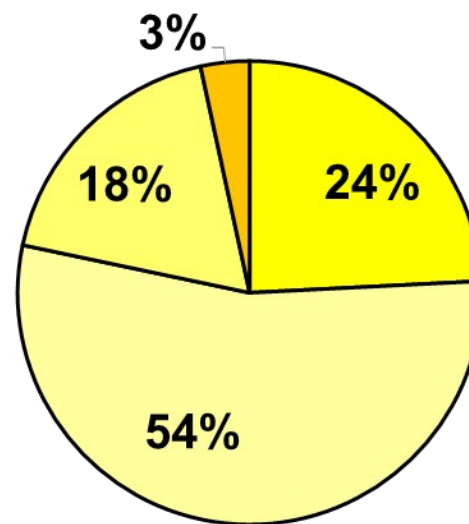
Результаты собственных исследований, 2012-2016 г.г.:

390 ВПЧ-позитивных пациенток, пик заболеваемости 21-35лет

N1=122	N2=268
ЦИН 1-	ЦИН 2+
Средний возраст 26,4 ± 1,80 г.	Средний возраст 29,9 ± 1,05 г.

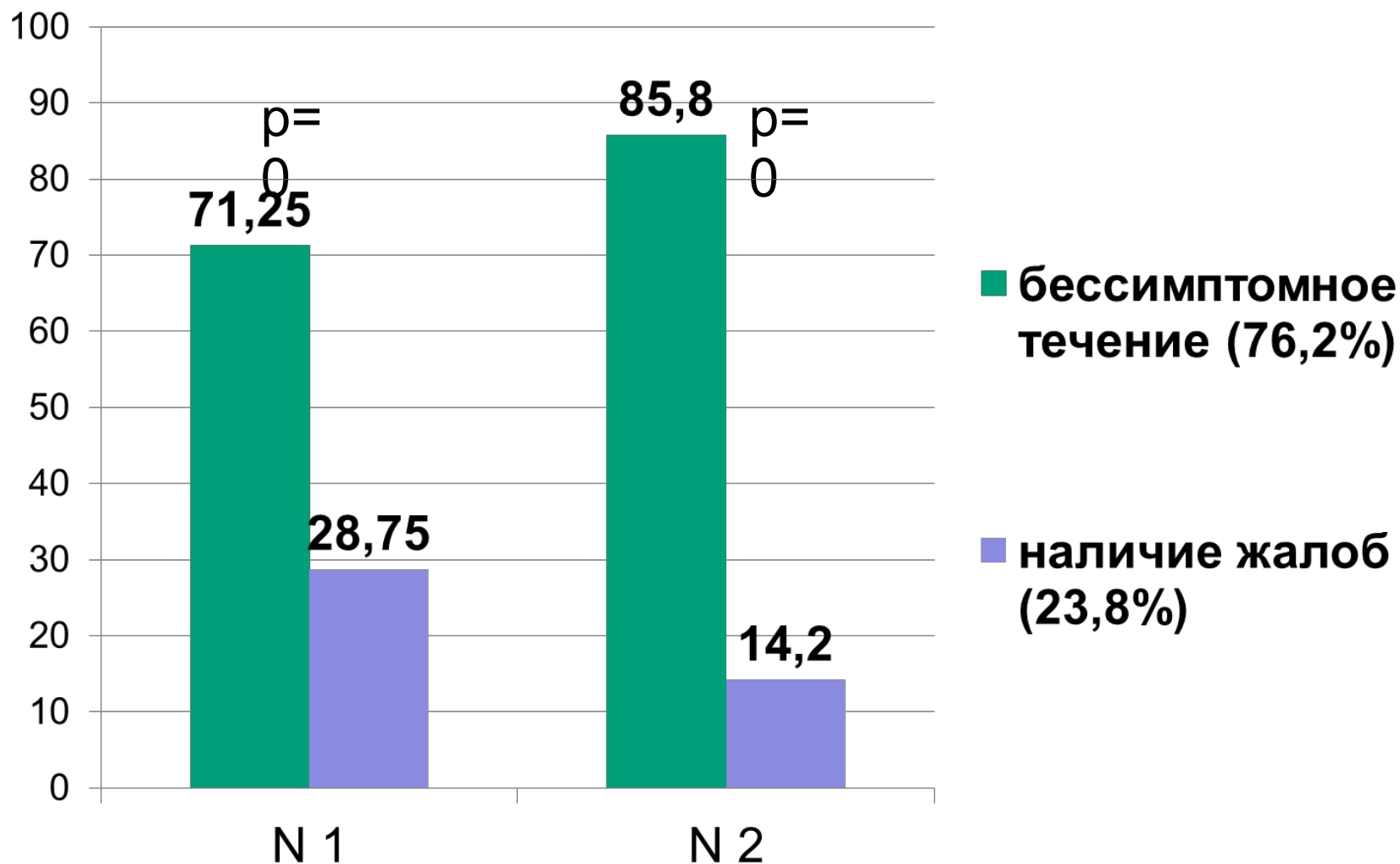


■ латентная форма ■ субклинические формы
■ клиническая форма ■ ЦИН 1



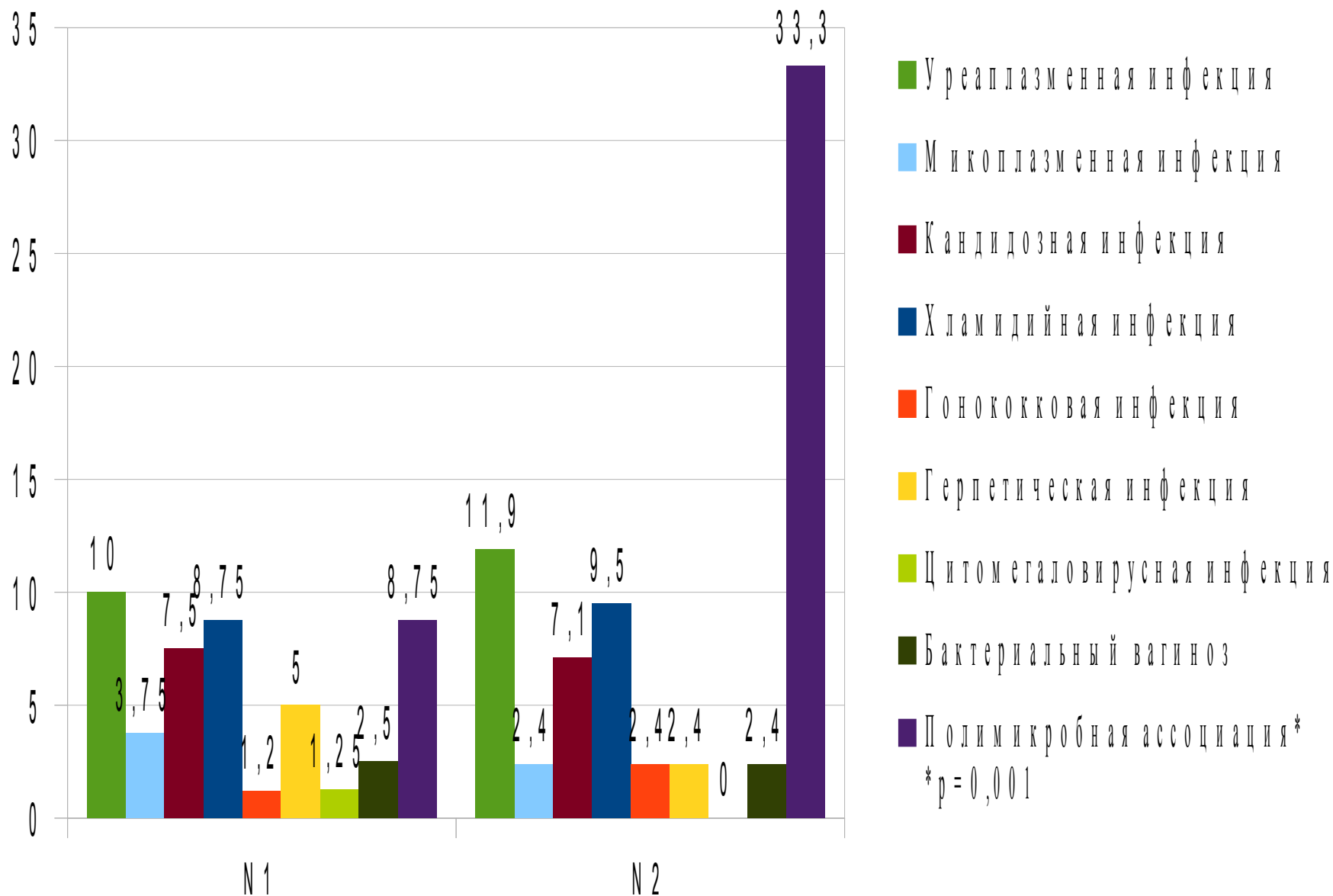
■ ЦИН 2 ■ ЦИН 3 ■ C-r in situ ■ Микроинвазивный РШМ

Результаты собственных исследований, 2012-2016 г.г.:

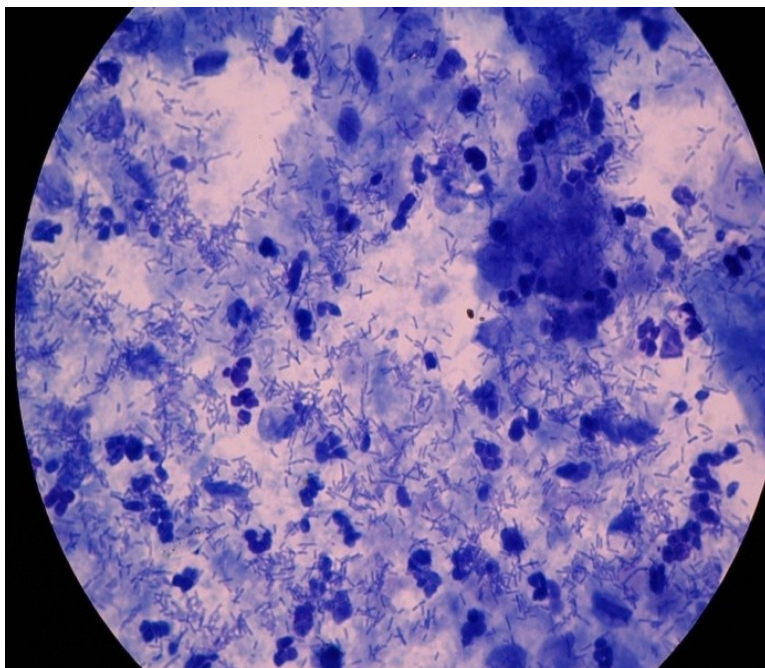


подтвердили общепризнанные факты, что ПВИ чаще протекает бессимптомно

ПВИ редко протекает изолированно, причем в группе HSIL достоверно чаще сочетается с несколькими инфекционными агентами



Результаты исследования вагинальной микробиоты микроскопическим методом и ПЦР-РВ (Фемофлор)

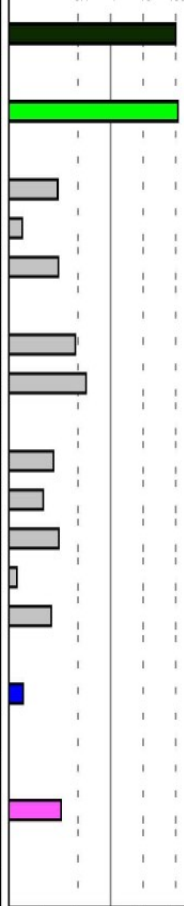


№	Название исследования	Результаты		
		Количественный	Относительный Lg(X/БМ)	
	Контроль взятия материала	10 5.7		
1	Общая бактериальная масса	10 8.1		
НОРМОФЛОРА				
2	Lactobacillus spp.	10 8.2	0.0 (85-100%)	
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
3	сем. Enterobacteriaceae	10 4.5	-3.7 (<0.1%)	
4	Streptococcus spp.	10 3.4	-4.8 (<0.1%)	
5	Staphylococcus spp.	10 4.5	-3.7 (<0.1%)	
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
6	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	10 5.0	-3.2 (<0.1%)	
7	Eubacterium spp.	10 5.4	-2.8 (0.1-0.2%)	
8	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено		
9	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	10 4.4	-3.8 (<0.1%)	
10	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	10 4.1	-4.1 (<0.1%)	
11	Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	10 4.5	-3.7 (<0.1%)	
12	Peptostreptococcus spp.	10 3.2	-5.0 (<0.1%)	
13	Atopobium vaginae	10 4.3	-3.9 (<0.1%)	
ДРОЖЕЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
14	Candida spp. *	10 3.4	3.4 (<0.1%)	
МИКОПЛАЗМЫ				
15	Mycoplasma hominis *	10 1.9	1.9 (<0.1%)	
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum) *	10 4.6	4.6 (<0.1%)	
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
17	Mycoplasma genitalium **	не выявлено		

* Абсолютный анализ Lg(X)

** Качественный анализ

% от БМ
0.1 1 10 100

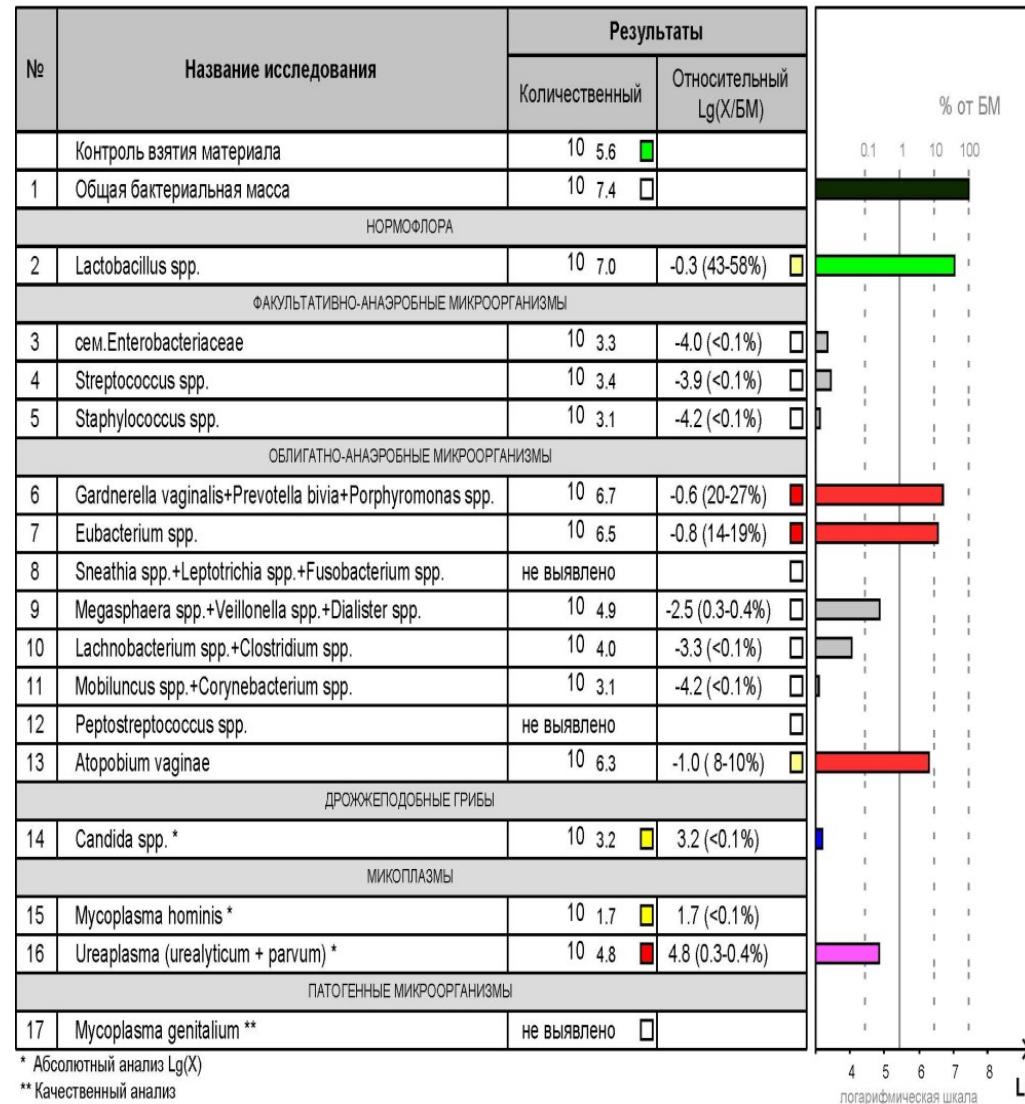
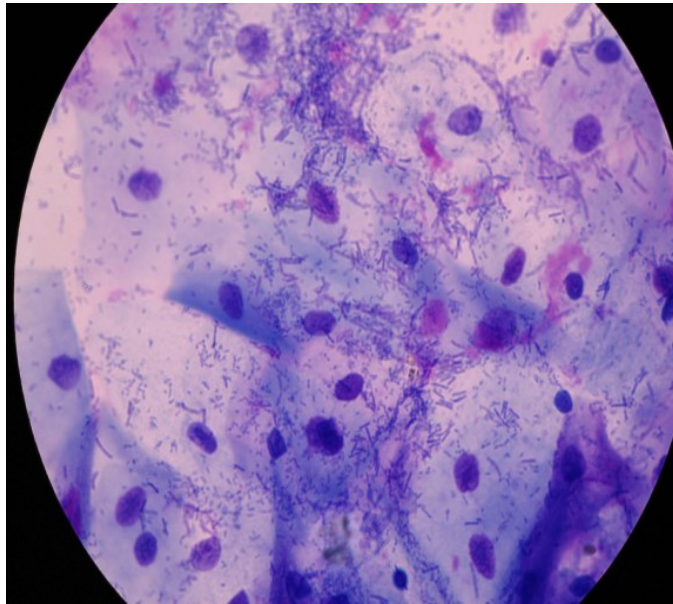


логарифмическая шкала

Lg

- Микроскопия: вагинит, неясной этиологии
- Фемофлор: условный нормоценоз, Ureaplasma spp. в количестве более 10⁴ ГЭ\мл

Результаты исследования вагинальной микробиоты микроскопическим методом и ПЦР-РВ (Фемофлор)

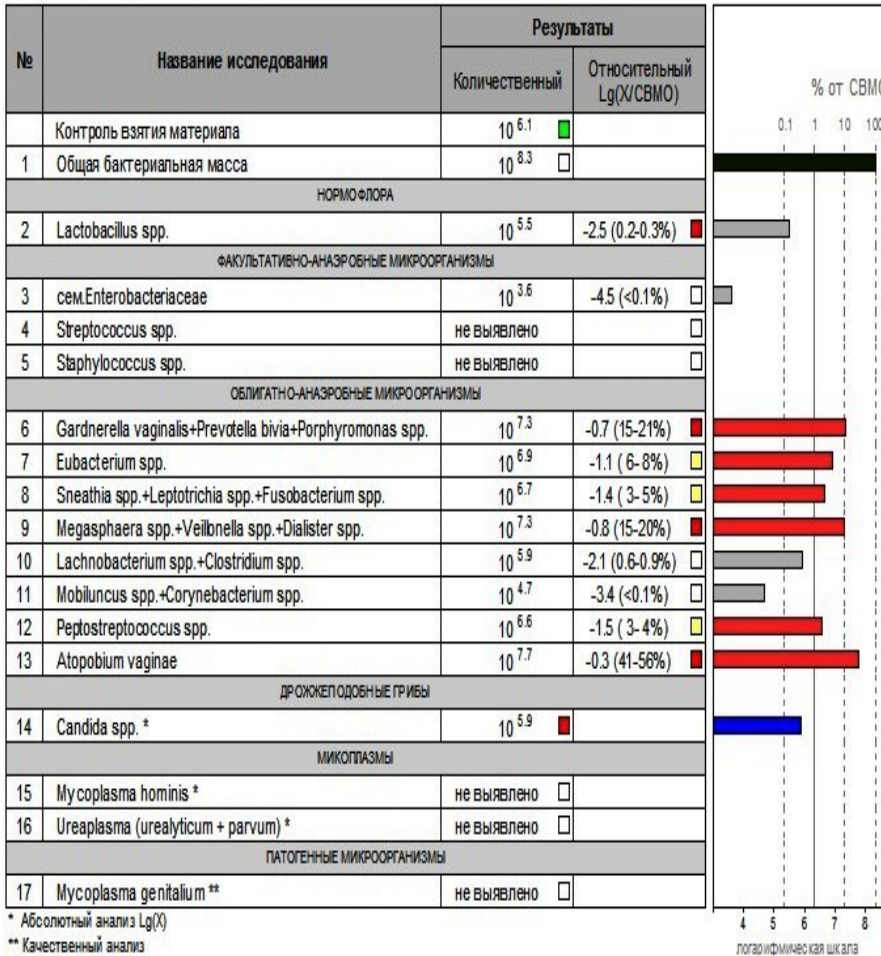


- Микроскопия: промежуточный тип мазка
- Фемофлор: умеренный анаэробный дисбиоз, Ureaplasma spp. в количестве более 10^4 ГЭ\мл

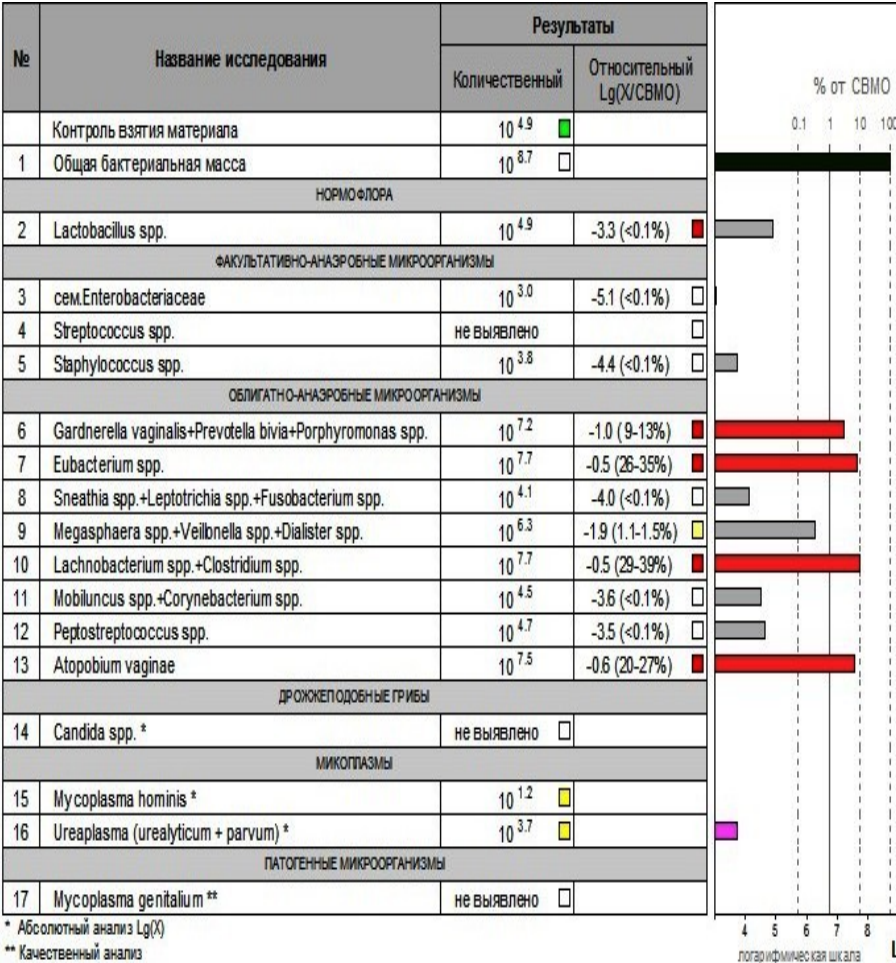
Возможности бактериологического метода и теста Фемофлор в дифференциальной диагностике дисбиозов

- Бакпосев: рост *Candida albicans*
- Фемофлор: выраженный анаэробный дисбиоз + *Candida spp.*

Идентификатор образца Образец_2



- Бакпосев: роста бактерий нет
- Фемофлор: выраженный анаэробный дисбиоз + *Atopobium vaginae*



Возможности бактериологического метода и теста Фемофлор в дифференциальной диагностике дисбиозов

•Бакпосев: рост Streptococcus spp.

•Фемофлор: умеренный анаэробный

дисбиоз + Atorobium vag.+Ureaplasma spp.

•Бакпосев: рост Streptococcus spp.

•Фемофлор: выраженный аэробный дисбиоз, ассоциированный со стрептококками

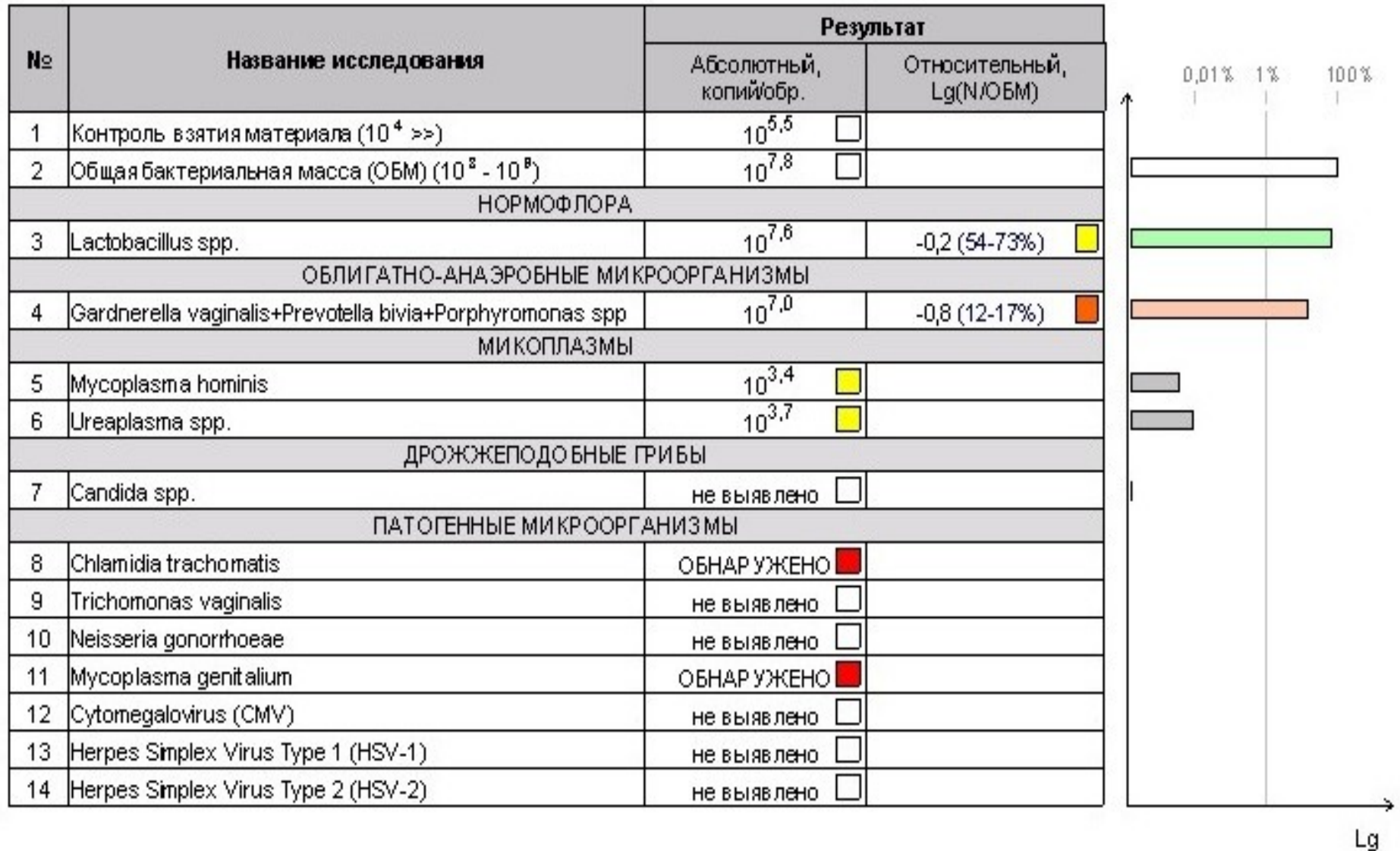
№	Название исследования	Результаты		% от СЕ
		Количественный	Относительный Lg(X/СВМО)	
	Контроль взятия материала	10 ^{4.4}		
1	Общая бактериальная масса	10 ^{5.6}		
НОРМОФЛОРА				
2	Lactobacillus spp.	не выявлено		
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
3	сем. Enterobacteriaceae	не выявлено		
4	Streptococcus spp.	10 ^{5.6}	0.0 (84-100%)	
5	Staphylococcus spp.	не выявлено		
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
6	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	не выявлено		
7	Eubacterium spp.	не выявлено		
8	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выявлено		
9	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	10 ^{3.4}	-2.2 (0.5-0.7%)	
10	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выявлено		
11	Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	не выявлено		
12	Peptostreptococcus spp.	не выявлено		
13	Atopobium vaginae	не выявлено		
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
14	Candida spp. *	не выявлено		
МИКОПЛАЗМЫ				
15	Mycoplasma hominis *	10 ^{1.8}		
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum) *	10 ^{1.8}		
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
17	Mycoplasma genitalium **	не выявлено		

* Абсолютный анализ Lg(X)
** Качественный анализ

№	Название исследования	Результаты		% от СВМО
		Количественный	Относительный Lg(X/СВМО)	
	Контроль взятия материала	10 ^{6.4}		
1	Общая бактериальная масса	10 ^{7.9}		
НОРМОФЛОРА				
2	Lactobacillus spp.	10 ^{7.6}	-0.1 (67-91%)	
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
3	сем. Enterobacteriaceae	не выявлено		
4	Streptococcus spp.	10 ^{6.4}	-1.4 (4-5%)	
5	Staphylococcus spp.	10 ^{3.9}	-3.8 (<0.1%)	
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
6	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	10 ^{6.0}	-1.7 (1.7-2.2%)	
7	Eubacterium spp.	10 ^{6.4}	-1.3 (4-5%)	
8	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	10 ^{6.3}	-1.4 (4-5%)	
9	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	10 ^{5.4}	-2.3 (0.4-0.6%)	
10	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	10 ^{5.1}	-2.6 (0.2-0.3%)	
11	Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	10 ^{4.5}	-3.2 (<0.1%)	
12	Peptostreptococcus spp.	10 ^{5.2}	-2.5 (0.2-0.3%)	
13	Atopobium vaginae	10 ^{6.4}	-1.3 (4-5%)	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
14	Candida spp. *	не выявлено		
МИКОПЛАЗМЫ				
15	Mycoplasma hominis *	10 ^{2.9}		
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum) *	10 ^{4.9}		
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
17	Mycoplasma genitalium **	не выявлено		

* Абсолютный анализ Lg(X)
** Качественный анализ

Фемофлор® Скрин



**Верификация возбудителя и назначение этиологической терапии
при первичном обращении пациентки с жалобами**

Персонализированный подход к терапии вагинальных инфекций

Нео-Пенотран Форте

Быстрое наступление эффекта:

- Высокая эффективность в отношении Candida
- Широкий антибактериальный спектр на ана- и аэробы
- Курс терапии 7 дней

Нео-Пенотран Форте Л содержит лидокаин

- Купирует зуд, жжение через 3-5 минут
- Быстрое наступление эффекта
- Высокая эффективность в отношении Candida
- Широкий антибактериальный спектр на анаэробы и аэробы
- Курс терапии 7 дней

Гайномакс: новая оригинальная комбинация: Тиоконазол 100 мг + Тинидазол 150 мг

- **Оригинальный препарат широкого спектра действия с антибактериальным, антипротозойным, противогрибковым эффектами**
 - **Гайномакс показан для лечения вагинального кандидоза, трихомонадного вульвовагинита, бактериального вагиноза, неспецифического вагинита и микст-инфекций;**
 - **Оптимальное сочетание действующих веществ (Тиоконазол 100 мг + Тинидазол 150 мг) делает возможным излечение за 3 дня!**
- Препарат назначают по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней**

Альтернативная схема приема:

по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней

**Пациенты с ВИЧ имеют повышенный риск цервикальной
эпителиальной патологии ^[1]**

**ВИЧ-положительные женщины в пять раз чаще заражаются
ВПЧ, чем ВИЧ-отрицательные^[1,2], что дает объяснение более
высокой частоте поражений шейки матки в группе женщин,
инфицированных ВИЧ**

Распространенность ВИЧ в ЮАР оценивается в 12,2% ^[3]

**По данным Нижегородского областного центра профилактики и
борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, удельный
вес больных ВИЧ-инфекцией составляет 0,5% от численности
населения Нижегородской области (в РФ – 0,6%)**

**Число больных ВИЧ-инфекцией на территории Нижегородской
области на 01.04.2018 составило 17703, случаи ВИЧ-инфекции
зарегистрированы в возрастном диапазоне от 0 до 83 лет**

Удельный вес инфицированных в 2018 году женщин – 36,3%

В 2017 г. зарегистрировано 2348 новых случаев ВИЧ-инфекции

1. Massad LS, Xie X, Darragh TM, et al. Гистологические корреляты железистых аномалий в цитологии шейки матки у женщин с вирусом иммунодефицита человека. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (5): 1063-1068. DOI: 10.1097 / AOG.0b013e3181bc6ce0
2. Денни Л. Профилактика рака шейки матки. *Reprod Health Matters* 2008; 16 (32): 18-31. DOI: 10.1016 / S0968-8080 (08) 32397-0
3. Shisana O, Rehle T, Simbayi LC, et al. Южноафриканское национальное исследование распространенности, заболеваемости и поведения в связи с ВИЧ, 2012 год. Кейптаун: HSRC Press, 2014 год: xxiii-xxiv

Наблюдается повышенная распространенность HSIL и рака шейки матки среди многорожавших женщин [1]

Фертильность: Заболеваемость у многорожавших женщин составила 32,3% против 16,7% у женщин, которые родили не более одного ребенка

Контрацепция: Распространенность цервикальной патологии составила 45,9% среди женщин, использующих гормональную контрацепцию, против 38,1% у женщин, не использующих контрацептивы

Выводы исследований

- В популяции женщин с атипией железистых клеток по данным цитологического исследования с шейки матки, **гистологические данные подтвердили значительную патологию в большинстве случаев**
- **Возраст** признан важным фактором риска развития значительной патологии
 - К прогностическим факторам относятся также: постменопаузальное кровотечение, повторяющиеся диагнозы AGC, ВИЧ-инфекция, наличие возбудителей, передаваемых половым путем, множественные роды, гормональная контрацепция, отсутствие ЗТ и подозрение на рак при макроскопической оценке шейки матки

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ТЕПЕРЬ ОБЯЗАТЕЛЬНЫ!

25 декабря 2018 года

Внесены **изменения** в Федеральные законы
«Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и
«Об обязательном медицинском страховании в РФ» **по вопросам**
клинических рекомендаций

**КР будут связаны с оплатой
медицинской помощи**



**КР обязательны
к соблюдению!**

Наравне с порядками и стандартами клинические рекомендации
становятся основой для разработки **критериев оценки медицинской
помощи**, которые используют при **экспертизе её качества**

Кроме того, клинические рекомендации будут положены в основу
стандартов медицинской помощи, учитываемых при формировании
тарифов в системе ОМС

15-4/10/2-7676

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

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

02 ноя 2017— №

15-4/10/2-7676

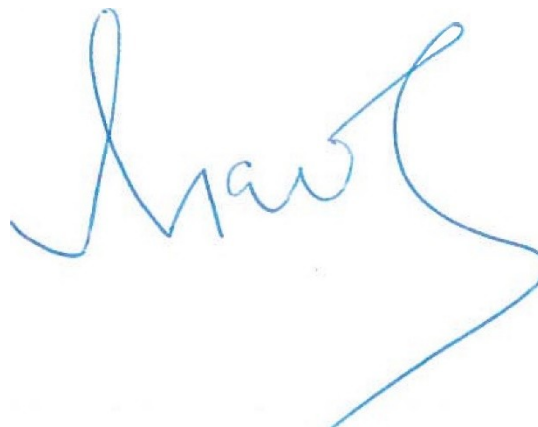
Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

На № _____ от _____ Директорам федеральных
государственных учреждений науки

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

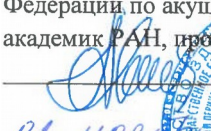
Приложение: на 54 л. в 1 экз.



Т.В. Яковлева

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Российской

Федерации по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор


Л.В. Аладина
2017 г.



Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор


В.Н.С...
2017 г.



ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ С ПОЗИЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

Клинические рекомендации
(протоколы диагностики и ведения больных)

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

Цитологический диагноз	Тактика
Атипия цервикальных клеток, возможно неоплазия Эндоцервикальная аденокарцинома in situ Эндоцервикальная аденокарцинома	Конусовидная радиоволновая эксцизия
Атипия железистых клеток, возможно неоплазия	Гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки
Атипия цервикальных/железистых клеток неясного значения	Кольпоскопическое исследование с конусовидной радиоволновой эксцизией/гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки

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

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

Благодарю за внимание

8 951 904 34 06
yander24@bk.ru

