

МИНИСТЕРСТВО

ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

**Цервикальная интраэпителиальная неоплазия,
эрозия и эктропион шейки матки**

Кодирование по Международной статистической

классификации болезней и проблем, связанных со здopoвьeм:N86, N87

Год утверждения (частота пересмотра):2020

Возрастная категория:Взрослые

Пересмотр не позднее:2022

ГО:597

Разработчик клинической рекомендации

* **Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы»**
* **Российское общество акушеров-гинекологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

Список сокращений Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или еоетоянию (группы заболеваний или еоетояний)
	1. Определение заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	2. Этиология и патогенез заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	3. Эпидемиология заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	4. Оеобенноети кодирования заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) по Международной етатичеекой клаеификации болезней и проблем, евязанных ео здоровьем
	5. Клаееификация заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	6. Клиничеекая картина заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
2. Диагноетика заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) медицинекие показания и противопоказания к применению методов диагноетики
	1. Жалобы и анамнез
	2. Физикальное обеледование
	3. Лабораторные диагноетичеекие иееледования
	4. Инетрументальные диагноетичеекие иееледования
	5. Иные диагноетичеекие иееледования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинекие показания и противопоказания к применению методов лечения
4. Медицинекая реабилитация и еанаторно-курортное лечение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов медицинекой реабилитации, в том чиеле оенованных на иепользовании природных лечебных факторов
5. Профилактика и диепанеерное наблюдение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинекой помощи
7. Дополнительная информация (в том чиеле факторы, влияющие на иеход заболевания или еоетояния)

Критерии оценки качеетва медицинекой помощи Спиеок литературы

Приложение А1. Соетав рабочей группы по разработке и переемотру клиничееких рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клиничееких рекомендаций

Приложение АЗ. Справочные материалы, включая еоответетвие показаний к применению и противопоказаний, епоеобов применения и доз лекаретвенных препаратов, инетрукции по применению лекаретвенного препарата Приложение Б. Алгоритмы дейетвий врача Приложение В. Информация для пациента

Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопроеники и другие оценочные инетрументы еоетояния пациента, приведенные в клиничееких рекомендациях

Список сокращений

|  |  |
| --- | --- |
| АБЭ | ацетобелый эпителий |
| АКК | аномальная кольпоскопическая картина |
| ВПЧ | вирус папилломы человека |
| ВПЧ ВКР | вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска |
| ДЭК | диатермоэлектрокоагуляция |
| ЗТ | зона трансформации |
| иппп | инфекции, передаваемые половым путем |
| ицн | истмико-цервикальная недостаточность |
| КС | кольпоскопия |
| кок | комбинированные оральные контрацептивы (по анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств - Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации)) |
| мпэ | МНОГОСЛОЙНЫЙ плоский эпителий |
| РШМ | рак шейки матки |
| цин | цервикальная интраэпителиальная неоплазия |
| цэ | Цилиндрический эпителий |
| AGS | atypical glandular cells - атипические железистые клетки |
| ASC-H | atypical squamous cells can"not exclude HSIL - атипические клетки плоского эпителия, нельзя исключить тяжелое поражение |
| ASCUS | atypical squamous cells of undetermined significance - атипические клетки плоского эпителия неясного значения |
| CIN | cervical intraepithelial neoplasia - цервикальная интраэпителиальная неоплазия |
| CIS | carcinoma in situ |
| HSIL | high-grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени |
| LEEP | loop electrosurgical excision procedure - петлевая электрохирургическая эксцизионная процедура |
| LLETZ | large loop excision of the transformation zone - большая петлевая эксцизия зоны трансформации |
| LSIL | low-grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени |
| NILM | negative for intraepithelial lesion or malignancy - отсутствие интраэпителиальных поражений |
| SIL | squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение |
| VIA | Визуальная инспекция шейки матки после обработки уксусной кислотой |
| ЭХВЧ-конизация | Электрорадиохирургическая высокочастотная конизация шейки матки |
| CINII + | CINII, CIN III, рак шейки матки |

Термины и определения

Эрозия шейки матки и эктропион шейки матки клаееифицируютея Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоекопии (Рио-Де-Жанейро, 2011) неепецифичеекими изменениями шейки матки.

Эктропион шейки матки - это выворот елизиетой оболочки цервикального канала шейки матки на эктоцервике. Эктропион подразделяетея на врожденный (вариант нормального етроения шейки матки) и поеттравматичеекий [1], [2], [3].

Эрозия шейки матки (иетинная) - это нарушение целоетноети (дефект) елизиетой оболочки, выетилаюш,ей влагалиш,ную чаеть шейки матки [1], [2], [3].

Лейкоплакия шейки матки (ЛШМ) без клеточной атипии клаееифицируетея как кератоз или гиперкератоз, е признаками атипии - диеплазией шейки матки. Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоекопии (Рио-Де-Жанейро, 2011) ЛШМ отнееена к неепецифичееким изменениям при аномальной кольпоекопичеекой картине [4]. Лейкоплакия без атипии клеток являетея доброкачеетвенным поражением шейки матки и при отеутетвии ВПЧ не озлокачеетвляетея [1], [3].

**Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) -**

это группа заболеваний, характеризуюш,ихея нарушением еозревания, дифференцировки и етратификации многоелойного плоекого эпителия шейки матки. C1N трех етепеней иниттиируютс я переиетируюш,ей инфекцией, вызванной вируеами папилломы человека выеокого канцерогенного риека (ВПЧ ВКР), которая поддерживает прогреееию повреждений до инвазии. C1N 1 характеризуетея выеокой вероятноетью регреееии и не отноеитея к предраку шейки матки, небольшая чаеть C1N 1 переходит в C1N 11-111 - иетинные предраковые поражения. Возможно развитие C1N 11-111 без формирования C1N 1. Они предшеетвуют раку шейки матки (РШМ) на протяжении неекольких лет и даже дееятилетий. За етоль длительный период C1N могут быть выявлены и излечены до развития инвазивного рака нееложными органоеохраняюш,ими экецизиями [1], [2], [3].

Оеновной патологией шейки матки, опаеной для жизни женш,ины, являетея рак шейки матки (РШМ). Вее диагноетичеекие методы и методики обеледования шейки матки разрабатывалиеь для ранней и дифференциальной диагноетики именно этого заболевания и его облигатного предрака.

РШМ - чаетое злокачеетвенное новообразование из эпителия шейки матки, идеально еоответетвуюш,ее требованиям к заболеваниям, подлежаш,им выеокоэффективному и экономичееки целееообразному екринингу: большая раепроетраненноеть и еоциальная

значимоеть, визуальноеть формы, длительный период предрака е возможноетью ранней диагноетики и выеокоэффективного лечения е еохранением фертильноети, доетаточно чуветвительные и епецифичные тееты [1], [2], [3].

Петлевая эксцизия шейки матки (LEEP, loop electrosurgical excision procedure) - это метод иссечения аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала. Включает в себя большую петлевую эксцизию зоны трансформации (EEETZ, large loop excision of the transformation zone, процедура петлевой электрохирургической эксцизии полукруглой петлей с небольшой частью цервикального канала») и электрорадиохирургическую высокочастотную конизацию шейки матки (ЭХВЧ- конизацию - удаление аномальной зоны трансформации с более глубоким (1,5 см и более) иссечением эндоцервикальных крипт проволочным электродом в форме паруса) [1], [2], [3].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

Эктропион шейки матки - это выворот слизистой оболочки цервикального канала шейки матки на эктоцервикс.

Эрозия шейки матки (истинная) - это нарушение целостности (дефект) слизистой оболочки, выстилающей влагалищную часть шейки матки.

Лейкоплакия шейки матки определяется как кератоз или гиперкератоз (ороговение неороговевающего эпителия), в ряде случаев с признаками дисплазии шейки матки в подлежащих слоях.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) - это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия.

LSIL - low-grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени. LS1L включает койлоцитоз, C1N 1 и кондиломы шейки матки [1], [3].

HS1L - high grade squamous intraepithelial lesions - плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени [1], [2]. HS1L включают C1N 11 (умеренную дисплазию), C1N 111 (тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (CIS)). HS1L относится к облигатному предраку шейки матки.

Главным этиологическим фактором развития рака шейки матки является вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы [3], [4]. Длительная персистенция ВПЧ (более 2-х лет) является основным фактором прогрессирования неоплазий. Согласно клинико-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий, ВПЧ ВКР поражает полипотентные стволовые и амплифицируюш,иеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формируюш,ейся зоне трансформации с ее верхней границей - переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растуш,ей массы неопластических клеток. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межакантотических пространствах, окруженных сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, «точечно» определяющаяся в вер^^шках 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 [5], [6]. Возможно сосуществование разных степеней C1N у одной пациентки[JL].

Врожденный экгропион шейки матки - это смещение границ цилиндрического эпителия эндоцервикса за пределы наружного зева на влагалищную часть шейки матки у женщин молодого возраста (не имевших беременностей и родов). Приобретенный (посттравматический) экгропион образуется в результате повреждений шейки матки, которые не бьши устранены или неправильно восстановлены после родов. Иногда к развитию эктропиона приводят травмы шейки матки во время искусственного прерывания беременности на поздних сроках гестации. Разрыв и последующее рубцевание мышечных волокон шейки матки сопровождаются нарушением микроциркуляции, иннервации и трофики тканевых структур цервикального канала, что приводит к его деформации - «зиянию» наружного зева и вывороту эндоцервикса

[1], [7].

Истинная эрозия возникает вследствие травматического воздействия на эпителий шейки матки механических, термических, химических факторов (аборты, диагностические выскабливания, грубый половой контакт, инородные предметы во влагалище, применение тампонов, некоторых лекарственных препаратов в форме свечей и вагинальных таблеток). Также на возникновение истинной эрозии шейки матки могут оказывать влияние ИППП, длительное хроническое воспаление, гормональные нарушения, снижение иммунитета [7]. Эрозия и экгропион шейки матки не являются предраковыми заболеваниями и при отсутствии ВПЧ не озлокачествляются. С позиции профилактики РШМ интерес представляют только C1N.

Распространенность РШМ в РФ в 2018 году составила 124 случая на 100 тыс. женского населения, активно выявлено на профилактичееких оемотрах - 41,8% елучаев [8]. Выявление заболевания на поздних етадиях еущеетвенно не енижаетея и в 2018 году еоетавило 32,6% [8]. Раепроетраненноеть поражений шейки матки различаетея в популяциях и еоетавляет для LS1L - 1,5 - 7,7%, для HS1L - 0,4 - 1,5% [9], [10], [11].

* 1. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ 10:

N86 Эрозия и эктропион шейки матки, включены декубитальная (трофичеекая) язва, выворот шейки, иеключена евязь е воепалительной болезнью шейки матки, в том чиеле цервицитом, эндоцервицитом, экзоцервицитом (N72)

N87 Диеплазия шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), иеключена карцинома in situ шейки матки (D06)

N87.0 Слабая цервикальная диеплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия I етепени (CIN I). Низкая етепень плоекоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL).

N87.1 Умеренная цервикальная диеплазия, включена цервикальная интраэпителиальная неоплазия 11 етепени (C1N 11)

N87.2 Выраженная цервикальная диеплазия, не включенная в другие уточненные группы болезней, иеключена цервикальная интраэпителиальная неоплазия 111 етепени (C1N 111) е и без указания на выраженную диеплазию и карциному in situ шейки матки (D06)

N87.9 Цервикальная диеплазия неуточненная

Согласно Международной гистологической классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 4-ое издание, 2014 [12] неоплазии из плоского эпителия

(плоскоклеточные интраэпителиальные поражения - S1L) подразделяют на:

* внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени (LS1L);
* внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени (HS1L).

В настоящее время общепринятой цитологической классификацией заболеваний шейки матки является классификация Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS) [13], [14] (Приложение АЗ).

Гистологическая градация тяжести поражения зависит от количества и расположения незрелых недифференцированных клеток в эпителиальном пласте - его стратификации [15].

1. C1N 1 — недифференцированные клетки занимают нижнюю треть эпителиального пласта.
2. C1N 11 — незрелые клетки занимают нижние две трети толщины эпителия;
3. C1N 111 (включают тяжелую дисплазию и преинвазивный рак) — незрелые аномальные клетки занимают более чем две трети толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует.

Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки представлено в таблице (Приложение АЗ).

У подавляющего большинства пациенток с CIN I-III отсутствуют клинические проявления (бессимптомное течение). Крайне редко встречаются «контактные» кровянистые выделения из половых путей [1], [3].

При истинной эрозии шейки матки могут наблюдаться кровянистые выделения из травмированных сосудов и бели разных характеристик, как симптомы воспаления шейки матки

[1], [3].

Как при эктропионе и эктопии, которые являются вариантами нормального строения шейки матки, так и при лейкоплакии и кондиломах, клинические симптомы чаще всего отсутствуют или сопряжены с сопутствующим хроническим цервицитом и не являются патогномоничными

[1], [3].

[JL] Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О
направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и
предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

1. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или еостояний) медицинские показания и противопоказания к применению

методов диагностики

1. Жалобы и анамнез

• Рекомендуется всем пациенткам проведение анализа анамнестических данных с целью выявления факторов риска развития CIN [12]

**Уровень убелительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 51.**

Комментарии: Факторами риска развития CIN являются раннее начало половой жизни. большое число и частая смена половых партнеров, курение, сопутствуютттие половые инфекнии. большое количество беременностей и родов, наличие иммунокомпрометируютттих заболеваний Ггепатита В. С. ВИЧ\ иммуносупрессивная терапия, длительный прием комбинированных оральных контрапептивов 1КОК - по анатомо-терапевтическо-химической классификапии 1АТХ1 - Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинапииН. Необходимо уточнить возраст сексуального дебюта, число половых партнеров [6]. При «контактных» кровянистых выделениях из половых путей уточнить их длительность, наличие в анамнезе хирургических вмешательств на шейке матки. ВПЧ инфекнии. опенить результаты ранее проведенного первикального скрининга [16]. CIN I/II/IIL включая преинвазивный рак шейки матки 1CISV не имеют патогномоничных клинических проявлений и диагностируются только морфологическими методами [17]^

1. Физикальное обследование

• Рекомендуется всем пациенткам проведение осмотра влагалища и шейки матки в зеркалах с целью выявления патологии шейки матки [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Визуальный метод не позволяет определить интраэпителиальные поражения шейки матки. Для установления окончательного диагноза требуется цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, биопсия шейки матки с патологоанатомическим исследованием [12].

Эктропион выглядит как наличие цилиндрического эпителия на экзоцервиксе, иногда в сочетании с деформацией наружного зева.

Истинная эрозия шейки матки характеризуется наличием на неизмененном экзоцервиксе ярко- красного дефекта с четкими неправильными краями, представленными «оборванным» многослойным плоским эпителием, нередко с отеком, расширением сосудов, фибринозным налетом и контактной кровоточивостью [12].

1. Лабораторные диагностические исследования
* Рекомендуется проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки всем женш,инам в возрасте от 21 до 65 лет с интервалом в 3 года с целью выявления CIN [18], [19] [2].

Уровень убедительности рекомендапий А Гуровень достоверности доказательств - 2.

Комментарии: Возможно проведение цитологического исследования при обраш,ении

пациентки менее 21 года при половой жизни более 3 лет.

Цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточно высокую чувствительность данного метода для выявления C1N 11 + (чувствительность - 68,9%, специфичность - 97,2%) [20]. Цитологическое исследование (традиционная и жидкостная цитология) относятся к основным методам диагностики состояния шейки матки. Следует учитывать низкую воспроизводимость результатов повторных мазков, взятых течение 1,5 мес. после первичных. Рекомендован пересмотр аномальных мазков. Около 10% традиционных цитологических мазков являются неадекватными, что связано с неправильной техникой забора материала и приготовления препарата [3], [15], [21], [22], [23].

Жидкостная цитология является более эффективной для выявления C1N, прежде, всего ввиду многократного уменьшения числа неадекватных мазков [12], [24], [25].

* Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из первикального канала на вирус папилломы человека IPapilloma virusl на всю группу ВПЧ ВКР 1не менее 12 типов! всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет с пелью выявления группы риска прелрака и Р111М[3] [16].

Уровень убедительности рекомендапий С (уровень достоверности доказательств - 51.

* Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из

цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma vims) с целью выявления риска РШМ в качестве скринингового метода у всех женш,ин старше 30 лет каждые 5 лет (у ВПЧ негативных женш,ин) и ежегодно у ВПЧ позитивных женш,ин [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: ВПЧ-тестирование целесообразно проводить всем женш,инам в качестве скринингового метода с 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test) [16], [26], [27], [28].

* Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из

цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma vims) пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, LS1L, HS1L вне зависимости от возраста [26], [27], [28], [29], [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Целесообразно проведение генотипирования (частичного или полного) и определение вирусной нагрузки для оценки риска прогрессирования CIN до инвазии, а также для выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения [26], [27], [28].

Аномальные результаты цитологии - ASCUS на фоне ВПЧ ВКР, ASC-H, LSIL, HSIL являются показанием для проведения кольпоскопии, по результатам которой определяется необходимость биопсии шейки матки. Кольпоскопия также показана всем инфицированным ВПЧ 16 и\или 18 типов, независимо от результатов цитологии. Диагноз и степень тяжести C1N устанавливаются только на основании патологоанатомического исследования. Результаты цитологического исследования не всегда совпадают с гистологическим диагнозом [27], [31].

1. Инструментальные диагностичеекие

исследования

* Рекомендуется выполнить расширенную кольпо скопню для выявления измененных участков шейки матки (при визуальных изменениях шейки матки, при аномалиях в мазках от ASCUS и более, при положительном тесте на ВПЧ ВКР), а также с целью выбора места и метода биопсии шейки матки для верификации диагноза [12], [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: При отсутствии возможности проведения расширенной кольпоскопии возможно использование визуального метода VIA (осмотр шейки матки после обработки 3% раствором уксусной кислоты) [12].

* Рекомендуется выполнить прицельную (при необходимости мультифокальную) кольпоскопически направленную биопсию шейки матки (punch-биопсия) с последуюш,им патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала шейки матки пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, LSIL при наличии ВПЧ

*ВКР и аномальной колъпоскопической картине для подтверждения диагноза [33], [34], [35], [36], [37], [38].*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Поскольку у одной пациентки возможно наличие CIN разной степени тяжести, постановка диагноза на основании ограниченных биоптатов может быть затруднена[4],

Проведение мультифокальной точечной биопсии шейки матки (punch-биопсия) возможно под кольпоскопическим контролем у молодых женщин.

* Рекомендуется *при результатах цитологии HSIL* выполнить прицельную биопсию или эксцизию зоны трансформации (ЗТ) *шейки матки (в зависимости от результатов кольпоскопии) с последующим выскабливанием цервикального канала и патологоанатомическим исследованием материала для подтверждения диагноза [34], [36].*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

*Комментарии: У женщин с HSIL старше 50 лет и/или с зоной трансформации III типа целесообразно проведение ионизации шейки матки\5\.*

* Рекомендуется для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки выполнить определение индекса пролиферативной активности экспрессии р16/К167 в ходе имунноцитохимического (ИЦХ) или р16 в ходе иммуногистохимического (ИГХ) исследований (при наличии возможности) [14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Иммуно цитохимическое исследование является дополнительным

морфологическим методом. Положительная экспрессия р16 и Ki67 при ASCUS, ASC-H и LSIL предполагает большую вероятность наличия HSIL.

1. Иные диагностические исследования

Не предусмотрены.

1. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О

направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

1. Приказ от 13 марта 2019 г. N 124н “Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения”

[3J Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

[4] Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

[5J Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

1. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
* Рекомендуется проводить патогенетическое лечение истинной эрозии шейки матки в соответствии с причиной, вызвавшей десквамацию эпителия (воспалительные заболевания, травма, возрастная атрофия слизистых) [1], [3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

* Не рекомендуется применять локально средства, влияюш,ие на тканевой обмен, содержаш,ие алоэ, облепихи масло, масло шиповника и др., в связи с возможным усилением пролиферативных процессов и повышением риска возникновения CIN [JL].[JL],.[3J^

**Уровень убелительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5\**

Комментарии: Эти препараты могут способствовать усилению пролиферативных пропессов и возникновению CIN[2],

* Не рекомендуется лечить неосложненный эктропион шейки матки [24], [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Врожденный эктропион у ВПЧ негативных женш,ин является неопасным состоянием в отношении развития предрака и РШМ [1], [3], [15], [39].

* Не рекомендуется проводить деструкцию эктопии, т.к. эктопия шейки матки является вариантом нормы и не требует лечения [24], [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Необоснованная деструкция эктопии и нормальной ЗТ в случае развития неоплазии не предупреждает прогрессию заболевания в скрытой части канала, но способствует трудностям в диагностике [1], [3], [6], [15].

* Не рекомендуется медикаментозное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений в качестве самостоятельного метода [6], [27], [40], [41].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Комментарии: Лечение иммуномодуляторами (по АТХ - Иммуностимуляторы) продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, иниттиируютттей и поддерживаюш,ей прогрессию C1N патогенетически оправдано лишь в дополнение к эксцизии. В исследованиях с низким уровнем доказательности показан ряд положительных результатов в отношении суппозиториев на основе дииндолилметана, инозина пранобекса, гистиди.л-г.литти.л-вали.л-сери.л-г.литти.л-гистиди.л-г.литти.л- глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина и некоторых других препаратов [3], [6], [40], [41], [42], [43], [44].

* Рекомендуетея динамичеекое наблюдение е иепользованием цитологичеекого иееледования микропрепарата шейки матки 1 раз в 6 мееяцев в течение 18-24 мееяцев при LS1L (е целью раннего выявления прогреееирования) [6], [45], [46], [47].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Комментарии: У молодых и/или планируюш,их беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LS1L (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, C1N 1) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 месяцев и ВПЧ- тестирования 1 раз в 12 месяцев. Хирургическое лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18-24 месяцев [1], [3], [6], [14], [15], [46], [47].

* Рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение (в зависимости от типа ЗТ) при сохранении поражений, соответствуюш,их C1N 1 более 18-24 месяцев с целью профилактики прогрессирования [6], [27], [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Деструкция возможна только при 1 типе ЗТ, когда визуализируется вся ЗТ с переходной зоной, у женш,ин до 35 лет, с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований. В остальных случаях и при сохранении C1N 1 даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия

1. , [6], [15], [27], [28], [36], [48].
* Рекомендуется женш,инам старше 40 лет с C1N 1 в биоптате эктоцервикса проводить петлевую эксцизию ЗТ в связи с риском синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ ВКР [6], [49], [50], [51].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

* Рекомендуется проводить хирургическое лечение при HS1L (C1N 11, C1N 111) - электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от типа ЗТ с последуюш,им выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса [3], [6], [15], [27], [28], [36], [48].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: При эксцизии необходимо иссечь всю ЗТ с переходной зоной и частью вышележаш,их эндоцервикальных крипт. При ЗТ 1 типа, располагаюш,ейся 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 визуализируетея) и при наличии эндоцервикального компонента глубина иееечения не должна быть менее 15 мм - конизация [3],

[5], [6].

У женщин до 25 лет е диагнозом CIN II в биоптате при р 16-негатив ном результате ИГХ допуетимо динамичеекое наблюдение е иепользованием цитологичеекого контроля, ВПЧ- теетирования и кольпоекопии 1раз в 6 мееяцев в течение 2 лет [52], [53].

В елучае отеутетвие регреееа, перейти к активной тактике (экецизия шейки матки). У пациенток е диагнозом CIN II в биоптате при р 16-позитив ном результате ИГХ рекомендована безотлагательная экецизия шейки матки [54].

* Рекомендуютея деетруктивные методы только для CIN I е целью лечения заболевания [3], [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: Уеловиями для методов деетрукции (радиоволновая терапия шейки матки, аргоноплазменная деетрукция, криодеетрукция шейки матки, лазерная вапоризация шейки матки) являютея: полная визуализация зоны транеформации (I тип ЗТ - поражения ограничены эктоцервикеом); отеутетвие кольпоекопичееких признаков поражения эктоцервикальных желез е погружением АБЭ в них; отеутетвие данных о вовлечении эндоцервикеа в патологичеекий процеее; отеутетвие хирургичеекого лечения шейки матки в анамнезе; отеутетвие раехождений между данными цитологичеекого, кольпоекопичеекого и патологоанатомичеекого иееледований [38], [49], [50].

* Рекомендуетея при CIN III направлять пациенток к врачу-онкологу/врачу-акушеру- гинекологу или в епециализированные гинекологичеекие центры для выполнения конизации шейки матки е поеледующим выекабливанием цервикального канала и по показаниям - полоети матки (еопутетвующая патология эндометрия) [1], [3], [6], [23], [55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарии: При патологоанатомичееком подтверждении диагноза и отеутетвии опухолевых клеток в краях резекции и еоекобе из оетавшейея чаети цервикального канала проведенный объем хирургичеекого вмешательетва ечитаетея адекватным. Еели в краях резекции шейки матки или еоекобе из оетавшейея чаети цервикального канала обнаруживаетея HSIL, рекомендован цитологичеекий, кольпоекопичеекий и ВПЧ контроль через 2-4 мееяца [6], [16]. При наличии аномальных результатов цитологии и/или аномальной кольпоекопичеекой картины и/или позитивном ВПЧ е еохранением вируеной нагрузки показана повторная конизация, в некоторых елучаях возможно проведение гиетерэктомии [3], [5], [6], [55].

Пациентки по еле надвлагалищной ампутации матки наблюдаютея по етандартной ехеме в завиеимоети от возраета. При выявлении заболеваний шейки матки (CIN II/CIN III) оперативное лечение целееообразно проводить в етационарах 3 группы (етационары, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь, разрабатывающие новые методы диагностики и лечения гинекологической патологии) в связи с изменениями топографо-анатомических взаимоотношений и возможными интраоперационными осложнениями.

Алгоритмы действий врача при выявлении отдельных видов аномальных мазков и у отдельных групп пациенток представлены в приложении Б.

**3.3. Иное лечение**

Обезболивание и диетотерапия не применяется.

1. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О

направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

1. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О

направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачественные и

предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака".

1. Медицинская реабилитация и санаторно- курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных

лечебных факторов

Специфическая реабилитация не разработана

1. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

**Профилактика РШМ (ВОЗ, 2014):**

Первичная профилактика: вакцинация против вируса папилломы человека, ориентированная на девочек в возраете 9-13 лет и до начала половой жизни (Приложение ГЗ) [56].

Вторичная профилактика: доетупноеть екрининга е поеледующим лечением выявленного предрака шейки матки (екрининг РШМ предетавлен в приложении Г4) [12]Ц].

Стратегии екрининга [16], [36] [2] :

* 21-29 лет - ТТИТО.Логня/жидкостная цитология (цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки) 1 раз в 3 года.

Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) <ASCUS - повторить цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) через 3 года.

При наличии аномалий в мазках от ASCUS и более показано ВПЧ-теетирование:

При наличии ASCUS и ВПЧ-теет (-) - повторное ко-теетирование через 3 года; ВПЧ-теет (+) - кольпоекопия е биопеией шейки матки.

* 30-65 лет

Предпочтительный вариант - ко-теетирование (цитология/жидкоетная цитология и ВПЧ теет) Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) <ASCUS и ВПЧ (-) - повторное ко-теетирование через 5 лет.

Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) = ASCUS и ВПЧ (-) - повторное ко-теетирование через 3 года.

Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) <ASCUS и ВПЧ (+) - повторное ко-теетирование через 1 год.

ВПЧ (+) или Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) >ASCUS - кольпоекопия и биопеия шейки матки.

Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет)> ASCUS или Цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет) = ASCUS и ВПЧ (+) - кольпоекопия и биопеия шейки матки.

HS1L и ВПЧ (+/-) етарше 25 лет - кольпоекопия и петлевая экецизия или конизация.

HSIL и ВПЧ (+/-) младше 25 лет - кольпоекопия и биопеия шейки матки Допуетимый вариант - на первом этапе ВПЧ-теетирование.

ВПЧ (-) - повторный ВПЧ-теет через 5 лет.

При ВПЧ (+) необходимо цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП- теет).

Следует проводить профилактичеекие медицинекие оемотры или диепанееризацию групп

9

здоровья :

1. группа здоровья - 21-29 лет - цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки не реже 1 раза в 3 года.

30-65 лет - проведение цитологичеекого иееледования микропрепарата шейки матки и ВПЧ- теетирования 1 раз в 5 лет

1. группа здоровья - при наличии факторов риека, ВПЧ - позитивные пациентки: рекомендуетея провеети цитологичеекое иееледование микропрепарата шейки матки (ПАП-теет). При наличии >ASCUS - кольпоекопия, при выявлении <ASCUS - повторное ко-теетирование через 1 год.
2. группа здоровья - при наличии доброкачеетвенных заболеваний шейки матки: лечение в еоответетвии е рекомендациями.
* Рекомендуетея наблюдение пациенток поеле хирургичеекого лечения HSIL е проведением цитологичеекого иееледования микропрепарата шейки матки и молекулярно-биологичеекого иееледования отделяемого из цервикального канала на вируе папилломы человека (Papilloma vims) для раннего выявления рецидива [55], [57], [58].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Комментарий: Первый eo-test (цитологичеекое иееледование и ВПЧ - теетирование) целееообразно выполнить через 3 мееяца поеле хирургичеекого лечения, затем каждые 6 мееяцев в течение 2 лет, затем ежегодно в течение 20 лет [6], [55], [57], [58]. В елучае подозрения на оетаточное поражение (рецидив) рекомендована раеширенная кольпоекопия и реконизация е патологоанатомичееким иееледованием [55]; конеультация врача-онколога (по показаниям). Для лечения рецидива CIN П/Ш предпочтительным методом являетея конизация, в некоторых елучаях возможна гиетерэктомия [6], [55], [57], [58].

**Диспансерное наблюдение:**

* Рекомендовано динамичеекое наблюдение при LSIL е иепользованием цитологичеекого иееледования микропрепарата шейки матки 1 раз в 6 мееяцев в течение 18-24 мееяцев для раннего выявления рецидива заболевания [6], [45], [46], [47].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Комментарии: У молодых и/или планирующих беременность пациенток с

патологоанатомическим подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18-24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 месяцев и молекулярно-биологическое исследования отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma vims) 1 раз в 12 месяцев. При отсутствии регрессии LS1L через 18-24 месяцев рекомендуется хирургическое лечение [1], [3], [6], [14], [15], [46], [47].

После хирургического лечения LS1L проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирование через 6-12 месяцев.

После хирургического лечения HS1L проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирование [51]. Первый co-test (цитологическое исследование и ВПЧ - тестирование) целесообразно выполнить через 3 месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно в течение 20 лет [6], [57], [58].

1. Организация оказания медицинской помощи

Эксцизионные и аблативные методы лечения предпочтительно проводить в амбулаторных уеловиях или в уеловиях дневного етационара.

**Показания для госпитализации:**

* ножевая конизация шейки матки е диагноетичееким выекабливанием цервикального канала и елизиетой полоети матки;
* экецизия шейки матки (при невозможноети проведения в амбулаторных уеловиях, например, поражение шейки матки до еводов, предельное укорочение шейки матки, тяжелая экетрагенитальная патология, отказ от выполнения процедуры под меетной анеетезией и т.д.).
1. Пиеьмо Миниетеретва здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клиничееких рекомендаций (протокола лечения) "Доброкачеетвенные и предраковые заболевания шейки матки е позиции профилактики рака".
2. Приказ от 13 марта 2019 г. N 124н “Об утверждении порядка проведения профилактичеекого медиттипского оемотра и диепанееризации определенных групп взроелого наееления”
3. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или

состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Оценка выполнения Да/Нет |
| 1. | Выполнено цитологическое исследование микропрепарата шейки матки |  |
| 2. | Выполнено молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma virus). |  |
| 3. | Выполнена расширенная кольпоскопия при наличии показаний |  |
| 4. | Выполнена биопсия шейки матки (при наличии показаний) с патологоанатомическим исследованием (биоптатов шейки матки для установления диагноза) |  |
| 5. | Выполнена эксцизия или конизация шейки матки (при наличии показаний) |  |
| 6. | Выполнено выскабливание цервикального канала при наличии показаний |  |
| 7. | Направлена к врачу-онкологу при выявлении злокачественных новообразований |  |

Список литературы

1. Серов В. Н. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии//М.: ГЭОТАР-Медиа. -2016., ГЭОТАР-Мед. Москва.
2. Ангар Б. С., Броцман Г. Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство //М.: Практическая медицина. - 2014. - Т. 384., Практическ. Москва.
3. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва //Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей. - 2014. - С. 52- 71.
4. Сайт «Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». URL: WWW IFCPC info/ com.
5. Короленкова Л. И., Ермилова В. Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака //Архив патологии. - 2011. - Т. 73. - №. 6.
6. Короленкова Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. - 2017. Москва.
7. Эрозия, эктопия и эктропион шейки матки. РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения М3 РК). Клинические протоколы М3 РК - 2015. (Рекомендовано Экспертным советом РЕП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения».
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна, А.Д., Старинского, В.В., Петровой, ЕВ. МНИОИ им. П.А. Еерцена филиал ФЕБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 236стр.
9. Sanad А. S., Kamel Н. Н., Hasan М. М. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital //Archives of gynecology and obstetrics. - 2014.-T. 289.-№. 6. - C. 1211-1217., Jun. , doi: 10.1007/s00404-013-3109-0.
10. Benard V. B. et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era //JAMA oncology. - 2017. - T. 3. - №. 6. - C. 833-837., Jun. , doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609.
11. Shahida S. M. et al. Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in four Upazila of Dhaka Division //Mymensingh medical journal: MMJ. - 2019. - T. 28. - №. 3. - C. 655., Jul.
12. World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. - World Health Organization, 2014.
13. Darragh T. M. 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 Path, Oct. 10.5858/arpa.LGT200570.

1. Saslow D. 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 //CA: a cancer journal for clinici, Jul. , doi: 10.1097/LGT. ObO 13c31824ca9d5.

doi:

1. Савельева Г. М. и др. Национальное руководство //Акушерство-М.: Гэотар-Медиа. - 2015.
2. Massad L. S. et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors //J Low Genit Tract Dis. - 2, doi: 10.1097/LGT. ObO 13c318287d329.
3. Wilt T. J., Harris R. P, Qaseem A. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians //Annals of internal medicine. - 2015. - T. 162. - №. 10. - C. 718-
4. doi: 10.7326/M14-2326.
5. Unim B. et al. Role of pap-test in cervical cancer prevention: a systematic review and meta- analysisBrigid Unim //European Journal of Public Health. - 2014. - T. 24. - №. suppl\_2.
6. Шабалова И. П., Касоян К. Т. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки //Цитологический атлас. - 2016.
7. Galgano М. Т. et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies //The American journal of surgical pathology. - 2010. - T. 34. - №. 8. - C. 1077., doi: 10.1097/PAS. ObO 13 c3181 с8Ь2с4.
8. Nayar R., Wilbur D. C. The pap test and Bethesda 2014 //Acta cytologica. - 2015. - T. 59. - №. 2.-C. 121-132., doi: 10.1002/cncy.21521.
9. Каприн A. Д. и др. Скрининг рака шейки матки—нерешенные проблемы //Research’n Practical Medicine Journal. - 2015. - Т. 2. - №. 1.
10. Сухих L. Т. и др. Профилактика рака шейки матки. - 2012.
11. Вак М. et al. Liquid-based cervical cytology ThinPrep screening in Hungary //Orvosi hetilap. - 2014.-T. 155.-№. 18.-C. 708-714., doi: 10.1556/OH.2014.29875.
12. Artymuk N. V., Marochko K. V. Predictive value of different diagnostic methods for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer //Lietuvos akuserija ir ginekologija. - 2017. - T. 20. -№. 3. -C. 222-227.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: ‘Progress in Cervical Screening in the UK’ Scientific Impact Paper No.7.
14. ACOG. Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervieal Caneer Sereening and Prevention, Obstet. GyneeoL, vol. 127, no. 1, pp. el-e20, Jan. 2016, doi: 10.1097/AOG.0000000000001263.
15. Global Guidanee For Cervieal Caneer Prevention and Control Oetober FIGO, 2009.
16. Тимуш Э., Адаме К. Шейка матки. Цитологичеекий атлае. Перевод е английекого под редакцией НИ Кондрикова //Моеква. - 2009. - С. 21.
17. Новик В. И. и др. Оценка информативноети цервикальных мазков при получении материала разными методами //Новоети клин, цитологии Роееии. - 2000. - JM». 4. - С. 3-4.
18. Yu L. et al. Diagnostie value of pl61NK4A, Ki-67, and human papillomavirus LI eapsid protein immunoehemieal staining on eell bloeks from residual liquid-based gyneeologie eytology speeimens //Caneer eytopathology. -2010. - T. 118. -JM». 1. - C. 47-55., doi: 10.1002/eney.20061.
19. Bonde J. H. et al. Clinieal Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervieal Caneer Sereening: A Systematie Review //Journal of lower genital traet disease. - 2020. - T. 24. - Jf». 1. - C. 1-13.
20. Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 //MMWR. Reeommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Reeommendations and reports. - 2015. - T. 64. - Jf». RR-03. - C. 1.
21. Shaft M. 1. European quality standards for the treatment of eervieal intraepithelial neoplasia (CIN). European Federation for Colposeopy. - 2007.
22. Bzhalava D. Human papillomavirus referenee elones //International Human Papillomavirus Referenee Center. Available at: URL: <http://www>. hpveenter. se/html/refelones. html, eonsulte en septembre. - 2014.
23. World Health Organization et al. WHO guidelines for sereening and treatment of preeaneerous lesions for eervieal eaneer prevention. 2013 //Geneva. WHO. - 2015.
24. Вакцины против папилломавируеной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ., <http://www.who.inEwer>, по. 43, рр. 465-492, 2014.
25. Комплекеная борьба е раком шейки матки. Краткое практичеекое руководетво. ВОЗ., р. 278,2010.
26. COTARCEA S. et al. The Importanee of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional

Cervieal Eetropion Treatment //Current health seienees journal. - 2016. - T. 42. - 2. - C. 188., doi:

10.12865/CHSJ.42.02.11.

1. Del Priore G. et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgieal treatment for

eervieal dysplasia //Gyneeologie oneology. - 2010. - T. 116. - . 3. - C. 464-467., doi:

10.1016/j.ygyno.2009.10.060.

1. Castanon A. et al. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial //British journal of cancer. - 2012. - T. 106. - №. l.-C. 45., doi: 10.1038/bjc.2011.496.
2. Белокриницкая T. E. и др. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных энтраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. - 2016. - №. 4. - С. 86-93.
3. Сухих Е.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (C1N 1-2). // Акушерство и гинекология. - 2018. №. 9.
4. Ashrafian Е. et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase 11a) on diindolylmethane’s efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention//EPMA Journal. -2015. - T. 6. -№. 1. doi: 10.1186/sl3167-015-0048-9.
5. Castle P. E. et al. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy

//Obstetrics and gynecology. - 2011. - T. 118. - №. 6. - C. 1222., doi:

10.1097/AOG.0b013c318237caf4.

1. Cox J. T. et al. ASCUS-ESIE Triage Study (AETS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directe, doi: 10.1067/mob.2003.461.
2. Elit E. et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil //Cancer. - 2011. - T. 117. - №. 7. - C. 1438-1445., doi: 10.1002/cncr.25635.
3. Jeronimo J. et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. J Glob Oncol. 2017; 3 (5): 635-57., doi: 10.1200/JGO.2016.006577.
4. Santana B. N. et al. Cervical vaporization in ESIE and persistent HPV infection //Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2018. - T. 57. - №. 4. - C. 475-478., doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.010.
5. P. P. Martin-Hirsch, Ed., Martin-Hirsch P. P. E. et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia //Cochrane database of systematic reviews. - 2010. - №. 6., John Wiley & Sons, Etd.
6. van der Heijden E. et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the

transformation zone (EEETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test //Cochrane Database of Systematic Reviews. - 20, doi:

10.1002/14651858.CD010757.pub2.

1. Schmidt D. et al. pl6/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and ESIE papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study //Cancer cytopathology. -2011. - T. 119. -№. 3. - C. 158-166., doi: 10.1002/cncy.20139.
2. Yu L. L. et al. Evaluation of pl6/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China //Oncotarget. - 2016. - T. 7. - №. 16. - C. 21181., doi: 10.18632/oncotarget. 8307.
3. Peeters E. et al. Meta-analysis of the accuracy of pl6 or pl6/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of ClN2-b/ClN3-b in triage of women with minor abnormal cytology //Cancer cytopathology. - 2019. - T. 127. - №. 3. - C. 169-180., doi: 10.1002/cncy.22103.
4. Tanaka Y. et al. Predictors for recurrenEpersistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases //International journal of clinical oncology. - 2017. - T. 22. - №. 5. - C. 9, doi: 10.1007/sl0147-017-1124-z.
5. Ferris D. et al. Eong-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine //Pediatrics. - 2014.-T. 134.-№. 3.-C. c657-e665., doi: 10.1542/peds.2013-4144.
6. Kew F. M., Cruickshank D. J. Routine follow-up after treatment for a gynecological cancer: a survey of practice //International Journal of Gynecologic Cancer. - 2006. - T. 16. - №. 1. - C. 380-
7. doi: 10.1111/j.l525-1438.2006.00421.x.
8. Минкина E. H. и др. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий //Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. 60. - №. 1.
9. Nayar R., Wilbur D. С. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective//Acta cytologica. -2017. - T. 61. -№. 4-5. - C. 359-372., doi: 10.1159/000477556.
10. Meijer C. et al. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening //Journal of Clinical Virology. - 2009. - T. 46. - C. S1-S4., doi: 10.1016/S1386-6532(09)00540-X.
11. Szarewski A. et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study //Journal of clinical microbiology. - 2012. - T. 50.-№. 6.-C. 1867-1873., Jun. , doi: 10.1128/JCM.00181-12.
12. Белокриницкая T. E. и др. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ- теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп Доктор //Доктор Ру.-2017.-Т. 7.-№. 136.-С. 8-14.
13. Белокриницкая Т. Е. и др. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого // Акушерство и гинекология. - 2017. - №. 2. - С. 97-105.
14. Артымук Н. В., Марочко К. В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого //Акушерство и гинекология. -2016. -№. 3. - С. 85-91.
15. Баранов А. А. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций //Вопросы современной педиатрии. - 2017. - Т. 16. - №. 2.
16. National Advisory Committee on Immunization (NACl) et al. Updated Reeommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaeeines: 9-valent HPV vaeeine 2-dose immunization sehedule and the use of HPV vaeeines in immunoeompromised population. 2017. Ottawa //ON: Pub.
17. National Advisory Committee on Immunization (NACl) et al. Updated Reeommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaeeines: 9-valent HPV vaeeine and elarifieation of minimum intervals between doses in the HPV immunization sehedule. 2016. Ottawa //ON: Publie.
18. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetrieians and Gynaeeologists. Guidelines for HPV vaeeine. 2015.
19. Global Advisory Committee on Vaeeine Safety Statement on Safety of HPV vaeeines — 17 Deeember 2015., URL http//[www.who.int/vaeeine\_safety/eommittee/topies/hpv/](http://www.who.int/vaeeine_safety/eommittee/topies/hpv/) statement Dee 2015, 2015.
20. ACOG. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaeeination., Obstet. GyneeoL, vol. 129, no. 6, pp. el73-el78, Jun. 2017, doi: 10.1097/AOG.0000000000002052.
21. Naud P. S. et al. Sustained effieaey, immunogenieity, and safety of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaeeine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaeeination //Human vaeeines & immunotherapeuties. - 2014. - T. 10. - №. 8. - C., doi: 10.4161/hv.29532.
22. Szarewski A. et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of aeeuraey in an unsupervised elinieal setting //Journal of Medieal Sereening. - 2007. - T. 14. - №. 1. - C. 34-42., doi: 10.1258/096914107780154486.
23. Bhatla N. et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-eolleeted vaginal samples

eompare with physieian-eolleeted eervieal samples and eytology for eervieal eaneer sereening in developing eountries? //Caneer epidemiology. - 2009. - T. 33. - № . 6. doi:

10.1016/j.eanep.2009.10.013.

1. Balasubramanian A. et al. Aeeuraey and eost-effeetiveness of eervieal eaneer sereening by high- risk HPV DNA testing of self-eolleeted vaginal samples //Journal of lower genital traet disease. - 2010.-T. 14.-№. 3.-C. 185., doi: 10.1097/LGT.0b013e3181ed6d36.
2. Boggan J. C. et al. Vaginal self-sampling for HPV infeetion as a primary eervieal eaneer sereening tool in a Haitian population //Sexually transmitted diseases. - 2015. - T. 42. - №. 11. - C.
3. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000345.
4. Katki H. A. et al. Five-year risk of C1N3+ and eervieal eaneer for women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results //Journal of lower genital traet disease. - 2013. - T. 17. - №. 5 0 1. -C. S50., doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854282.
5. Keppler D., Lin A. W. (ed.). Cervieal Caneer: Methods and Protoeols. - Humana Press, 2015.

[78] Moore G. et al. LESSONS FROM PRACTICE: RISK OF CIN3 OR CANCER ASSOCIATED WITH AN ESIE OR HPV-POSITIVE ASC-US SCREENING RESUET IN WOMEN AGE 21-24 //Journal of lower genital traet disease. - 2010. - T. 14. - . 2. - C. 97., doi:

10.1097/EGT.0b013e3181b8b024.

[79] Polterauer S. et al. Cervieal adenoeareinoma in situ: update and management //Current Obstetries and Gyneeology Reports. - 2013. - T. 2. - 2. - C. 86-93., doi: 10.1007/sl3669-013-

0039-6.

**Приложение Al. Соетав рабочей группы по
разработке и пересмотру клинических**

**рекомендаций**

Адамян Лейла Владимировна - академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской федерации, заведующий кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ имени А.И. Евдокимова, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Аполихина Инна Анатольевна - д.м.н., профессор, руководитель гинекологического отделения восстановительного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Артымук Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВПО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов», член правления Российского общества акушеров- гинекологов (г. Кемерово)

Ашрафян Левон Андреевич - академик РАН, профессор, руководитель отделения онкогинекологии, ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», заслуженный врач РФ, член Американской Ассоциации гинекологов-лапароскопистов (г. Москва)

Баранов Игорь Иванович - д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Байрамова Гюльдана Рауфовна - д.м.н, заведующий по клинической работе научно­поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна - д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов (г. Чита)

Долгушина Наталья Витальевна - д.м.н., профессор, заместитель директора - руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Зароченцева Нина Викторовна - д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского», член «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Краснопольский Владислав Иванович - академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии» (г. Москва), заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского», член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Короленкова Любовь Ивановна - д.м.н., профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» М3 РФ (г. Москва)

Кузнецов Игорь Николаевич — зам. директора института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Минкина Галина Николаевна - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ; член Российского общества по контрацепции; член «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Мингалева Наталия Вячеславовна - д.м.н., профессор кафедры акушерства , гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ М3 РФ, главный внештатный специалист по амбулаторной акушерско-гинекологической помощи М3 Краснодарского края, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Назарова Нисо Мирзоевна - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно­поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Прилепская Вера Николаевна - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, президент «Российского общества по контрацепции», президент «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», член Совета директоров

Европейского общества по контрацепции и «Европейского Совета по профилактике рака шейки матки», член Европейской ассоциации по кольпоскопии (г. Москва)

Уварова Елена Витальевна - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий 2 гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста) ФЕБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии института профессионального образования врачей Первого Московского Еосударственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист по гинекологии детского и юношеского возраста Министерства здравоохранения Российской федерации, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», член Российского обществ акушеров-гинекологов (г. Москва)

Филиппов Олег Семенович - д.м.н., профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФЕБОУ ВО МЕМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва).

Шабалова Ирина Петровна - д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ЕБОУ РМАПО, президент Ассоциации клинических цитологов (г. Москва)

Конфликт интересов: отсутствует

**Приложение А2. Методология разработки
клинических рекомендации**

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

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| УДД | Расшифровка |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |
| Таблица 2. | Шкала оценки уровней доетоверноети доказательетв (УДД) для методов |

профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| УДД | Расшифровка |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |
| Таблица 3. | Шкала оценки уровней убедительно ети рекомендаций (УУР) для методов |

профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| УУР | Расшифровка |
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клиничееких рекомендаций предуематривает их еиетематичеекую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных е позиции доказательной медицины по вопроеам диагноетики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоенованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 мееяцев.

**Приложение АЗ. Справочные материалы,
включая соответствие показаний к применению и
противопоказаний, способов применения и доз
лекарственных препаратов, инструкции по
применению лекарственного препарата**

**Таблица 4. Соотношение классификаций предраковых поражений шейки матки [59].**

Таблица демонстрирует соотношение цитологических заключений по данным различных классификаций.

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



**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

Алгоритм обследования и ведения пациенток е патологией шейки матки, выявленной при екрининговом иееледовании

При налички ASC-US показано ВПЧ-тестироЕание.

При отсугстЕии ВПЧ - ко-тестирование чврез 3 года.

При обнаружении ВПЧ - при **еыяепвнии**

**анонапЕных** каршн - биопсия, при их отсутстЕии - ко- **тестнроЕание** через **год.**

При ASCUS с **попожит&ПЕНын** ВПЧ-тестои может **6епъ** целесообразна сортироЕка женщин с помощью теста с окраишЕанием на pl6/Ki)67

|  |  |
| --- | --- |
| >ASCUS, | после |
| хирургического |  |
| лечения СШ | [76], |
| [77]. |  |

ВПЧ-тестнрование н кольпоскопил по результатам который определяется необиодимостъ повторной эксцизии/ко низ алии

В П Ч-тестнрование

Кольпоскопил с последуюпцей биопсией при AKIC в то м чи сл е у женщин мо ло же 2 5 л ет.

LSIL [78].

ВПЧ-тестирование, кольпоскопия при АКК - биопсия При отрицательном ВПЧ - повторное ко-тестирование через 1 год.

При отрицательный результатах обоих тестов через год - повторный скрининг через 3 года.

ВПЧ-тестирование

Кольпоскопия.

При отсутствии подозрения на тяжелое поражение (HSIL) - повторное обследование после родов (8- 12нед).



Показана немедленная кольпоскопия Сортировка на основании результатов повторный мазков или ВПЧ-статусанедопустима При полной визуализации ЗТ проводят LLETZ. При неполной визуализации ЗТ показана LLETZ или ко низ алия с диагностической и лечебной целью. Деструкции очагов пор аженияне допусти мы

Показана немедленная кольпоскопия При отсутствии ПО д озр ения на инвазию р еко менд овано наблюдение с цитологическим и кольпоскопическим контролем каждые 3 месяца. При подозрении на инвазию - не медленная био пеня. При отсутствии отрицательной динамики обследование через S-12 недель после родов.

В П Ч-тестирОБание Кольпоскопия

Выскабливание цервикального канала, биопсия эндо метр ИЯ у женщин ст^ ше 3 5 л ет.

В П Ч-тестирОБание Кольпоскопия

шеики матки с последующим выскабливание цервикального канала и биопсия эндо метрия у женщин ст^ше 3 5 лет.

**Приложение В. Информация для пациента**

Рак шейки матки занимает ведущее меето в етруктуре онкологичееких заболеваний репродуктивной еиетемы женщины. В евязи е этим понимание механизмов развития и выявление патологичееких еоетояний шейки матки имеет важное значение. Вовремя выявленные патологичеекие процеееы в шейке матки позволяют еохранить репродуктивную функцию, избежать развитие еерьезных онкологичееких заболеваний и в некоторых елучаях даже еохранить жизнь. В мире давно извеетно, что в развитии рака шейки матки принимает учаетие вируе папилломы человека. Раннее начало половой жизни и чаетая емена половых партнеров увеличивают риеки заражения вируеом папилломы человека. Важно отметить, что предрак и рак шейки матки зачаетую протекает беееимптомно. В евязи е этим, вее вышеперечиеленное указывает на необходимоеть регулярных профилактичееких оемотров у гинеколога, оемотр шейки матки, проведение цитологичеекого иееледования еоекобов шейки матки, теетирование на наличие вируеа папилломы человека. Проведение этих мероприятий позволяет врачу выработать етратегию дейетвий и прогноз в отношении каждой женщины. Во время оемотра шейки матки, врач принимает решение о необходимо ети проведения кольпоекопии, взятия цитологичеекого иееледования, ВПЧ-теетов. Поеле получения результатов в некоторых еитуациях требуетея дополнительная более глубокая диагноетика. Это предуематривает раеширение объема диагноетичееких мероприятий до проведения биопеии. В елучае выявления тяжелых поражений шейки вплоть до рака шейки матки может быть принято решение о проведении лечебных мероприятий, начиная от экецизии (удаление патологичееких учаетков на шейке матки е иепользованием электрохирургичеекой петли) или конизации шейки матки (хирургичеекий метод лечения, позволяющий иееечь наружную поверхноеть шейки матки и учаеток цервикального канала) до удаления матки. В некоторых елучаях при легкой етепени поражения шейки матки возможно периодичеекое наблюдение или же конеервативное лечение е иепользованием иммуномодулирующих препаратов. Важно отметить, что проведение лечение не иеключает риека повторного заражения вируеом папилломы человека. Именно поэтому профилактичеекие оемотры должны проводитьея е регулярной периодичноеть, не реже 1 раз в 5 лет. С другой етороны, не менее важное значение имеет проведение вакцинации от вируеа папилломы человека. Целееообразно проводить вакцинацию до начала половой жизни, оптимально в возраете 9-13 лет.

**Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопросники и
другие оценочные инструменты состояния
пациента, приведенные в клинических**

**рекомендациях**

**Приложение Г1**

**Инструкция по проведению цитологического исследование соскобов экзо- и эндоцервикса**

Для получения адекватного материала необходимо:

1. Иепользовать еовременные инетрументы — комбинированные щетки е эндоцервикальным компонентом или 2-мя отдельными щетками. Следует иеключить из употребления вее шпатели (Эйра, деревянные и металличеекие), кюретажные ложечки, чаето входящие в одноразовый гинекологичеекий набор, как не позволяющие получить доетойный екарификат из зоны транеформации и переходной зоны и разрушающие клеточные элементы при раепределении материала на етекло.
2. Получать материал в виде екарификата до «кровавой роеы», чтобы был получен образец макеимально богатый клетками.
3. Ввиду того, что чаеть повреждений может находитьея за пределами эктоцервикеа, полноценный цервикальный образец должен быть получен из цервикального канала и крипт эндоцервикеа.

*4*

***4***

**Рисунок 1. Вид рабочей части щеток для получения адекватного материала как с экто-, так и из эндоцервикса. Материал должен быть получен либо двумя щеткам (А, Б), либо комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом (В).**

**Правила забора традиционного мазка на онкоцитологию:**

1. Шейку матки обнажают в зеркалах.
2. Материал берется с зоны трансформации с ее поверхности - переходной зоны стыка эпителиев и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и из эндоцервикса. 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.
3. Необходимо использование специального одноразового инструмента, гарантирующего взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающего информативность препарата.

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

1. Мазок необходимо брать до проведения кольпоскопии и различных проб, бимануального исследования во избежание лизирования и деформации клеточных элементов.
2. Забор материала проводят после удаления слизи стерильным сухим мягким ватным тампоном, без грубого давления на шейку во избежание утраты эпителия.
3. Взятие материала для цитологического исследования проводится при помощи цитощётки (экзоцервикс) и эндоцервикальной щётки (эндоцервикс) и представляет собой получение соскоба-скарификата.
4. Рекомендуемая методика забора материала: цитощетку, расположенную преимущественно на экзоцервиксе, поверните 5 раз по часовой стрелке на 360° (рис. 2). Если забор материала осуществляется цитощёткой с эндоцервикальным штифтом, её рекомендуется повернуть не менее 3-х раз на 360°.



**Рисунок 2. Правила забора материала для цитологического исследования цитощеткой и техника приготовления мазка.**

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

**Рисунок 3. Правила забора материала для цитологического исследования эндоцервикальной щеткой и техника приготовления мазка (обязательно: щетка**

**совершает вращательные движения).**

1. Адекватный мазок должен быть макеимально тонким и не должен еодержать "толетые учаетки", включающие "непроематриваемые" екопления или комплекеы клеток. Правила и варианты приготовления мазка предетавлены на риеунках 2 и 3.
2. Материал должен раепределятьея равномерно вдоль обезжиренного, еухого етекла (а не поперек или кругами) по веей поверхноети етекла е равномерным раепределением наибольшего количеетва полученного екарификата (рие. 2).
3. При иепользовании окраеки по Романовекому-Гимзе епециальные фикеаторы не применяютея, препарат выеушиваетея на воздухе.
4. Мазки должны быть маркированы: на обороте етекла препарата ебоку по короткому краю указывают фамилию пациентки, локализацию забора (экто-, эндоцервике) и региетрационный номер иееледования (рие. 2,3).
5. В Роееийекой Федерации направление, прилагаемое к препарату, являетея етандартной формой N 446/у, утверждённой приказом Миниетеретва здравоохранения Роееийекой Федерации от 24 апреля 2003 N 174 "Об утверждении учетных форм для цитологичееких иееледований". Необходимо заполнить вее пункты лицевой етороны бланка (в графе "Проведенное лечение" обязательно указать, какое, например, ДЭК 2002 год).

Мазок не еледует брать:

* ранее 48 чаеов поеле полового контакта;
* во время менетруации;
* в период лечения генитальных инфекций;
* ранее 48 чаеов поеле раеширенной кольпоекопии е обработкой 3-5% раетворами укеуеной киелоты (ФС-001785) или Люголя (по АТХ - Антиеептики), поеле иепользования любрикантов, тампонов или епермицидов;
* поеле вагинального иееледования или епринцевания.

**Приложение Г2**

Виды ВПЧ - тестов (Для всех видов тестов - молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma vims))

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, соответствуюш,их транзиторной и разрешившейся ВПЧ-инфекции.
3. Качественные ДНК ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием особо «опасных» типов ВПЧ (16 и 18 типов и остальных). Разработаны и применяются тест системы, которые позволяют выполнить идентификацию генов ВПЧ 16, 18, 31, 45, 51, 52 и 59 типов, остальные типы ВПЧ ВКР определяются в двух группах: 33, 56, 58, 66 и 35, 39, 68 [60], [61].
4. Тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture 11 - НС2) = 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 C1N2-3.
5. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTect HPV-Proofer (амплификация мРНК Е6/Е7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45)) и Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК Е7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием.

**Методика получения материала дли 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.

При самостоятельном приготовлении образца для ВПЧ-теста пациенткой необходимо следовать инструкции к прибору для самозабора материала [25], [42], [62], [63], [64].

**Приложение ГЗ.**

**Основные принципы вакцинопрофилактики против ВПЧ, показания, противопоказания**

В Российской Федерации зарегиетрированы 2 вакцины: Вакцина против вируеа папилломы человека рекомбинантная, адеорбированная, еодержащая адъювант AS04 (типов 16 и 18), и вакцина против вируеа папилломы человека квадривалентная, рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18).

**Схемы вакцинации ВОЗ (2014)**

Для девочек младше 15 лет (оптимально - в возраете 9-13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины е интервалом 6 мееяцев (интервал может быть увеличен до 12-15 мееяцев). Еели интервал между 1 и 2 дозой меньше 5 мееяцев, то рекомендуетея введение 3 дозы вакцины не позднее 6 мееяцев от начала вакцинации [37], [65].

Для девочек етарше 15 лет: рекомендовано трехкратное введение вакцины по ехеме 0, 1-2, 6 мееяцев [37], [65].

Противопоказаниями для проведения вакцинации являютея повышенная чуветвительноеть к компонентам вакцины, развитие тяжелых еиетемных аллергичееких реакций или поетвакцинальных оеложнений на предшеетвующее введение вакцины против ПВИ. Оетрые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обоетрение хроничееких заболеваний являютея временными противопоказаниями, иммунизация проводитея через 1-2 недели поеле выздоровления, или в период реконвалееценции, или ремиееии [37], [66], [65].

Противопоказанием к четырех- и девятивалентным вакцинам являетея гиперчуветвительноеть к дрожжеподобным грибам. Двухвалентная вакцина противопоказана людям е анафилактичеекой реакцией на латекеный компонент. При легких формах реепираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить поеле нормализации температуры [67], [66], [65].

При наетуплении беременноети поеле начала еерии вакцинации, введение оетавшейея дозы должно быть отложено до окончания беременноети [66], [65], [68]. Нет необходимоети возобновлять полный куре вакцинации в поелеродовом периоде [68]. Однако перед вакцинацией не обязательно делать теет на беременноеть [27], [66], [48], [67], [69].

Грудное векармливание не являетея абеолютным противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ [48], [70]. Однако, учитывая профилактичеекий характер вакцин от ВПЧ и очень малую вероятноеть первичного инфицирования ВПЧ ВКР в период лактации, от вакцинации еледует воздержатьея, поекольку риеки вреда для младенца превышают предполагаемую пользу.

Девочкам-подроеткам перед выполнением вакцинации нет необходимоети в проведении епециального гинекологичеекого оемотра. Проведение ВПЧ-теетирования до вакцинации не рекомендовано [37], [48], [65], [70].

Не уетановлено евязи вакцинации против ВПЧ е влиянием на фертильноеть, развитием аутоиммунных заболеваний или емерти - чаетота ветречаемоети данных оеложнений неотличалась от таковой для общей популяции [37], [65], [69].

Следует информировать женщин о том, что вакцинация [65] не отменяет необходимоеть проведения регулярных гинекологичееких оемотров для проведения вторичной профилактики, поекольку вакцина не защищает от веех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ [37], [65], [69].

**Порядок наблюдения после вакцинации**

Вакцинация проводится в центрах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах поликлиник и медицинских учреждений, включая детские.

После вакцинации девушки и женщины также подлежат стандартному цервикальному скринингу, включающему цитологическое исследование и ВПЧ-тест, согласно действующим приказам [37].

**Ревакцинация**

Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 лет для двухвалентной вакцины и более 8 лет для четырехвалентной вакцины [56], [71]. В настоящее время рекомендаций по проведению ревакцинации нет.

**Приложение Г4.**

**Рекомендуемый алгоритм скрининга РШМ [14], [16]:**

Комментарий: 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, что имеет сходную эффективность забором материала врачом [25], [72], [73], [74], [75].

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

Пациентки с иммуносупрессией: ВИЧ инфекция, длительный прием стероидных гормонов, после пересадки органов могут нуждаться в более частом обследовании.

Приложение Г5. Схематичное изображение двух вариантов эксцизии поврежденной ЗТ и прилежащих крипт — LLETZ и конизации.

Минимальный о6ъе| \LLETZ

