

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Под редакцией ***В.Н.Прилепской*** и ***Г.Т.Сухих***



Москва
«МЕДпресс-информ»
2020

УДК 618.1
ББК 57.1
Д44

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Д44 **Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий** / Под ред. В.Н.Прилепской и Г.Т.Сухих. – М. : МЕДпресс-информ, 2020. – 80 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-830-1

Идеология методических рекомендаций выстраивалась в существующих условиях развития здравоохранения в России. Рекомендации содержат адаптированные для России сведения о принципах диагностики, дифференциальной диагностики, алгоритмах ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике. Рекомендации также являются основой для применения вакцины против ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний как метода их первичной профилактики.

Книга предназначена для врачей-специалистов: акушеров-гинекологов, урологов-андрологов, дерматовенерологов, ординаторов, аспирантов и слушателей циклов повышения квалификации.

УДК 618.1
ББК 57.1

ISBN 978-5-00030-830-1

© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2020

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Сухих Геннадий Тихонович – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Прилепская Вера Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии» (Москва).

Асатурова Александра Вячеславовна – к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Ашрафян Лев Андреевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва), директор института онкогинекологии и маммологии.

Байрамова Гюльдана Рауфовна – д.м.н., заведующий по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Донников Андрей Евгеньевич – к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Ежова Лариса Сергеевна – старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Козаченко Андрей Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Костава Марина Несторовна – к.м.н., врач ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Межевитинова Елена Анатольевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Назарова Нисо Мирзоевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

Оводенко Дмитрий Леонидович – к.м.н., заведующий отделением инновационной онкологии и гинекологии, врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России (Москва).

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	3
Ключевые слова	6
Сокращения	7
ВПЧ-ассоциированные заболевания (интраэпителиальная неоплазия и злокачественные новообразования) в акушерско- гинекологической практике	9
1. Скрининг рака шейки матки	13
2. Современные методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний	19
3. Алгоритм ведения пациенток с установленными цитологическими заключениями и положительным результатом ВПЧ-тестирования	37
4. Алгоритм ведения пациенток с гистологическим диагнозом CIN	41
5. Тактика лечения аногенитальных кондилом	48
6. Алгоритм ведения пациенток с аденокарциномой <i>in situ</i> ...	51
7. Тактика лечения злокачественных новообразований шейки матки	53
8. Папилломавирусная инфекция у мужчин и ассоциированные с ней заболевания	58
9. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний	61
Приложение. Экономические аспекты скрининговых программ	72
Рекомендуемая литература	74

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ) В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В течение последних десятилетий отмечается значительный рост заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Высококанцерогенные типы ВПЧ вызывают заболевания шейки матки, ряд которых в дальнейшем способны трансформироваться в рак шейки матки (РШМ).

Международное агентство по изучению рака (IARC) выделяет 3 группы ВПЧ в зависимости от степени их канцерогенности: группа 1 – высокого канцерогенного риска, группа 2А – вероятного канцерогенного риска, группа 2В – возможного канцерогенного риска (табл. 1).

По данным международных исследований РШМ был диагностирован у 96% женщин при наличии хотя бы одного из 13 типов ВПЧ групп 1 и 2А.

При инфекционном процессе, обусловленном ВПЧ, выделяют две стадии. Первая стадия – репродуктивное размножение. Вторая – стадия интегративной инфекции – является первым шагом к опухолевому перерождению клетки. При инте-

Таблица 1. Группы ВПЧ в зависимости от степени канцерогенности (IARC)

Группы ВПЧ в зависимости от канцерогенности	Типы ВПЧ
1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2А	68
2В	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97

грации ДНК вируса в клеточный геном активируется синтез белков Е6 и Е7. Таким образом, наличие этих белков может рассматриваться как однозначное свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Онкологические белки Е6 и Е7 являются перспективными истинными онкомаркерами. Ориентируясь на уровень их экспрессии в цервикальных пробах, можно дифференцировать лечебную тактику при дисплазиях.

Изучение ploидности ДНК показало аналогичность тяжелой дисплазии раку *in situ*. При обоих патологических процессах была найдена моноклональная пролиферация патологических клеток плоского эпителия с анеуплоидным содержанием ядерной ДНК. Установлено, что прогрессирование от дисплазии к инвазивному раку представляет собой единый последовательный процесс. Частота прогрессии дисплазии тяжелой степени (CIN III) в инвазивный РШМ достигает 12–15%.

Структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлена:

- плоскими и остроконечными кондиломами;
- цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в сочетании с плоской кондиломой;
- цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести;
- РШМ.

Классификация Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ВПЧ-ассоциированные заболевания могут быть классифицированы следующим образом.

A63.0 Аногенитальные бородавки

D26.0 Другие доброкачественные новообразования шейки матки

D06.0 Карцинома *in situ* шейки матки

D12.0 Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала

N87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки (низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений [CIN I/LSIL])

N87.1 Умеренная дисплазия шейки матки, включена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени (CIN II/HSIL)

N87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки (высокая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений [CIN III/HSIL])

N87.9 Дисплазия шейки матки неуточненная

Клиническая классификация

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (*cervical intraepithelial neoplasia, CIN I, II, III*) – заболевания, для которых характерно нарушение созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия.

При CIN I клетки с атипией занимают менее 1/3 эпителиального пласта, при CIN II – 2/3, при CIN III – всю толщу эпителиального пласта, в котором уже не дифференцируются слои, однако прорастание в нижележащие ткани отсутствует. Заболевание часто протекает бессимптомно. В 15% случаев CIN I прогрессирует в CIN II–III с последующей прогрессией в 30% случаев в рак *in situ* (*cancer in situ* – CIS).

Согласно международной гистологической классификации к **CIS** относятся опухоли из плоского эпителия и их предшественники: плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак с началом инвазии (микроинвазивный), дисплазия шейки матки и рак *in situ*; опухоли из железистого эпителия и их предшественники (аденокарцинома, аденокарцинома с началом инвазии, аденокарцинома *in situ*, дисплазия железистого эпителия).

Аногенитальные (венерические) бородавки – вирусное заболевание, обусловленное ВПЧ и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. Выделяют несколько клинических разновидностей аногенитальных бородавок: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке–Левенштайна.

На шейке матки чаще встречаются остроконечные и плоские кондиломы.

1. СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

РШМ – практически единственное онкологическое заболевание, полностью удовлетворяющее всем рекомендованным ВОЗ условиям для проведения популяционного скрининга.

РШМ широко распространен в популяции, имеет высокую летальность и надежный метод выявления доклинической стадии. Таким образом, РШМ полностью соответствует критериям ВОЗ для проведения популяционного скрининга:

- 1) является важной проблемой здравоохранения;
- 2) существует эффективное лечение выявленного заболевания;
- 3) есть возможности для дальнейшей верификации диагноза;
- 4) есть надежно распознаваемая преклиническая фаза;
- 5) существует надежный скрининговый тест, регистрирующий эту фазу;
- 6) метод исследования приемлем для широкого использования (не имеет побочных эффектов);
- 7) развитие заболевания от преклинической до клинической фазы достаточно длительное;
- 8) есть стратегия лечения выявленных больных;
- 9) затраты на больных, включая уточнение диагноза и лечение, экономически оправданны в отношении общих затрат национальной службы здравоохранения.

Основными критериями эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения диагностики ранних стадий и уменьшения запущенных форм.

Таблица 2. Рекомендации мировых научных сообществ по скринингу РШМ

Возраст или состояние пациентки	ASCO, 2009 г.	ACS/ASCCP/ASCP, 2012 г.	USPSTF, 2012 г.	ASCO, 2012 г.	ASCO, 2016 г.	ASCO, 2017 г.
До 21 года	Начало с 21 года	Начало с 21 года	Начало с 21 года	Начало с 21 года	Начало с 21 года	Начало с 21 года
21–29 лет	Цитология каждые 2 года	Цитология каждые 3 года	Цитология каждые 3 года	Цитология каждые 3 года	Цитология каждые 3 года	ВПЧ-тест первичный, каждые 5 лет. В случае положительного теста – генотипирование ВПЧ, цитология, кольпоскопия
30–65 лет	Цитология и ВПЧ-тест каждые 3 года	Цитология и ВПЧ-тест каждые 5 лет	Цитология и ВПЧ-тест каждые 5 лет или цитология каждые 3 года	Цитология и ВПЧ-тест каждые 5 лет	Цитология и ВПЧ-тест каждые 5 лет	ВПЧ-тест 1 раз в 10 лет при условии, что 2 последующих исследования негативные

Возраст или состояние пациентки	ACOG, 2009 г.	ACS/ASCCP/ASCP, 2012 г.	USPSTF, 2012 г.	ACOG, 2012 г.	ACOG, 2016 г.	ASCO, 2017 г.
65 лет и старше	В возрасте 65–70 лет прекратить скрининг при наличии 3 и более негативных цитологических тестов за последние 10 лет	В возрасте 65 лет прекратить скрининг (отсутствие CIN II/III в последние 20 лет, отрицательные результаты скрининга – 3 цитологических исследования или 2 цитологических и 2 ВПЧ-теста за последние 10 лет)	Не проводить у лиц старше 65 лет, имеющих отрицательные результаты первичного скрининга (3 негативных цитологических теста или 2 негативных ВПЧ-теста на протяжении 10 лет)	В возрасте 65 лет прекратить скрининг при отсутствии CIN II/III в течение последних 20 лет и наличии отрицательных результатов первичного скрининга (3 цитологических исследования или 2 цитологических мазка и 2 ВПЧ-теста за последние 10 лет, с последними данными скрининга 5-летней давности)	В возрасте 65 лет прекратить скрининг при отсутствии CIN II/III в течение последних 20 лет и наличии отрицательных результатов первичного скрининга (3 цитологических исследования или 2 цитологических мазка и 2 ВПЧ-теста за последние 10 лет, с последними данными скрининга 5-летней давности)	Женщинам старше 65 лет, имеющим позитивные результаты теста на ВПЧ после 60 лет, скрининг должен быть продолжен через 2, 5 и 10 лет. Индивидуально можно продлить до 70 лет
После гистерэктомии	Прекратить скрининг	Прекратить скрининг	Прекратить скрининг	Прекратить скрининг	Прекратить скрининг	Прекратить скрининг
После вакцинации против ВПЧ	Так же как и у невакцинированных	Так же как и у невакцинированных	Так же как и у невакцинированных	Так же как и у невакцинированных	Так же как и у невакцинированных	Стартовый возраст – 25 лет

Ключевым фактором эффективности скрининга является широта охвата женского населения. В тех странах, где отмечалось существенное снижение заболеваемости и смертности, охват скринингом женского населения, подлежащего обследованию, достигал 75–90%.

Существуют две системы цитологического скрининга РШМ: организованный (систематический) и неорганизованный (спорадический). При организованном скрининге определяются популяция женщин, подлежащих скринингу, и периодичность исследований, женщины активно приглашаются для обследования. При неорганизованном скрининге обследуются лишь те женщины, которые сами обратились в лечебно-профилактические учреждения по любому поводу.

Многолетние наблюдения, проводимые в разных странах, позволили разработать принципы наиболее эффективного скрининга РШМ. Максимальный медицинский эффект приносит организованный скрининг с широким охватом женского населения.

Рекомендации по скринингу рака шейки матки мировых научных обществ, специализирующихся на цервикальной патологии (ACS/ASCCP/ASCP; ASCO)

Скрининг в возрасте 21–29 лет

При первичном цитологическом тестировании рекомендовано проведение цитологии (Pap-тест) не реже 1 раза в 3 года. Интервал в 3 года объясняется следующими данными. Риск РШМ через 18 мес. после 3 отрицательных Pap-тестов составляет 1,5/100 000. В свою очередь, риск РШМ через 36 мес. после 3 отрицательных Pap-тестов составляет 4,7/100 000.

При первичном ВПЧ-тестировании (рекомендации ASCO 2016 г.) интервал между скрининговыми исследованиями составляет 5 лет (при отрицательных результатах теста),

4. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ CIN

Основным методом диагностики CIN является гистологическое исследование патологически измененной ткани шейки матки. Тактика ведения пациенток зависит от степени поражения шейки матки и основывается на результатах комплексного обследования (цитология, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, биопсия шейки матки с последующей верификацией гистологического диагноза).

При поражении легкой степени (CIN I) возможны два варианта ведения пациенток: динамическое наблюдение и активное лечение. Цитологический контроль и возможное последующее кольпоскопическое наблюдение без активного лечения – предпочтительная тактика ведения (соответствует тактике ведения женщин с цитологическим заключением LSIL). Однако следует помнить, что выжидательная тактика ведения CIN I не лишена некоторого риска. При наличии значительного поражения, длительно существующего процесса или при отсутствии возможности динамического контроля предпочтительным является активное лечение.

Активное ведение женщин с CIN I (LSIL) показано в следующих случаях: при неудовлетворительной кольпоскопической картине, при обширном поражении, существовании изменений более 18 мес. у женщин старше 35 лет, при невозможности дальнейшего наблюдения.

За рубежом пациенток с LSIL динамически наблюдают, считая хирургический метод в этом случае агрессивным лечением. По данным исследований, CIN I подвергается обратному развитию в 15% случаев.

В настоящее время все более актуальной становится этиопатогенетическая терапия CIN, воздействующая на ключевые механизмы гиперпролиферации и опухолевой трансформации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия. Были проведены многочисленные исследования оценки эффективности препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с гистологически верифицированным диагнозом CIN I–II степени. Эффективность терапии препаратом оценивали по результатам гистологического исследования биоптатов пораженных участков шейки матки и по данным кольпоскопии. Проведенные исследования демонстрировали высокую эффективность препарата (90,5%) в отношении регресса цервикальных дисплазий, подтвержденную гистологическим методом исследования.

Цервикон-ДИМ – препарат на основе соединения 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), предназначенный для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР. Препарат, действуя локально, индуцирует апоптоз клеток, инфицированных ВПЧ, а также останавливает ВПЧ-обусловленную пролиферацию инфицированных эпителиальных клеток. Известно, что ДИМ ингибирует в трансформированных клетках активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, опосредующего проведение провоспалительных сигналов. ДИМ нормализует обмен эстрогенов, вызывая преимущественное образование антипролиферативного метаболита 2-ОНЕ1. Кроме того, ДИМ деметилирует гены-онкосупрессоры опухолей женской репродуктивной системы, останавливая трансформацию эпителия шейки матки.

Таким образом, в настоящее время Цервикон-ДИМ – единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN. Его отличает прямое показание для лечения дисплазии шейки матки.

Длительность курса лечения – 3–6 мес. Продолжительность терапии определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.