МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра акушерства и гинекологии

Ю.Я. Круть, И.Г. Амро, Н.Г. Избицкая

**ПРАКТИЧЕСКАЯ КОЛЬПОСКОПИЯ**

Учебное пособие для самостоятельной работы врачей-интернов акушеров-гинекологов, онкогинекологов, патоморфологов, студентов ВУЗов.

г. Запорожье

2014

Утверждено на заседании Центрального методического совета ЗГМУ.

Протокол № 5 от 22 мая 2014 года.

**Авторы:**

Ю.Я. Круть – д.м.н, профессор, заведующий кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета.

И.Г. Амро – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета.

Н.Г. Избицкая - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета.

**Рецензенты:**

Г.И. Резниченко - профессор кафедры акушерства та гинекологии Государственного учреждения «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач Украины;

Д.Е. Барковский - доктор мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Круть Ю.Я., Амро И.Г., Избицкая Н.Г. Практическая кольпоскопия: учебное пособие. – Запорожье: ЗГМУ, 2014. – 95 с.

Пособие по кольпоскопии разработано в соответствии с учебными планами ЗГМУ при изложении материалов по гинекологии, онкологии, лабораторной диагностике студентам медицинского факультета и врачей-интернов на факультете последипломного образования.

**СОДЕРЖАНИЕ**

Список условных сокращений ………………………………………………... 4

Введение …………………………………………………………………………6

1. История развития кольпоскопии……………………………………………… 7
2. Краткие сведения об анатомии и гистологии шейки матки…………………. 8
3. Методы клинической и цитологической диагностики заболеваний шейки матки…………………………………………………………………………… 12
   1. Клиническая диагностика………………………………………………...12

3.2. Скрининг на патологию шейки матки…………………………………...14

3.3. Цитологический метод…………………………………………………….16

3.4. Молекулярно-биологические методы. ВПЧ диагностика………………24

3.5. Опухолевый маркер: Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)…...32

1. Методики и технология кольпоскопии……………………………………… 33

4.1. Оснащение кабинета патологии шейки матки…………………………...33

4.2. Методики кольпоскопии………………………………………………….35

1. Задачи кольпоскопии и критерии оценки эпителия ………………………...40
2. Терминология и кольпоскопические классификации………………………. 49
3. Основные кольпоскопические картины….…………………………………..54

7.1. Норма……………………………………….. ……………………………..59

7.2. Аномальные кольпоскопические картины ……………………………...61

7.3.Другие данные кольпоскопического исследования ………………..……66

1. Гистологический метод диагностики………………………………………... 70
2. Лечение и профилактика женщин с патологией шейки матки ………….….73
3. Приложения ……………………………………………………………………88
4. Список литературы……………………………………………………………94

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АБЭ – ацетобелый эпителий

АЗТ – атипичная зона трансформации

АС – атипичные сосуды

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека (HPV – human papilloma virus)

ВКР - высокий канцерогенный риск

ГЭ - геномный эквивалент ВПЧ

ЗТ – зона трансформации

ЙНЗ – йоднегативная зона

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

КС - кольпоскопия

Л – лейкоплакия

М – мозаика

МПЭ – многослойный плоский эпителий

МЭ – метапластический эпителий

ОПЖ – открытые протоки желез

П – пунктация

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЭЭ – петлевая элетроэксцизия (LEEP – Loop electroexcisional reaction)

РШМ – рак шейки матки

ЦК – цервикальный канал

ЦЭ – цервикальный эпителий

ШМ – шейка матки

ЭЦЭ – эктопия цлилиндрического эпителия

AGC – Atypical glandular cells (атипичные железистые клетки)

AGC, favor neoplastic – Atypical glandular cells, favor neoplastic (атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные)

AGC-NOS – Atypical glandular cells of undetermined significance not otherwise specified (атипичные железистые клетки неопределенного значения)

ASCUS – Atypical squamous cells of undertermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения)

CIN – Cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)

CIS – Carcinoma in situ (карцинома in situ)

L-SIL - Low-grade squamous intraepitelial lesions, или НПИП (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности).

H-SIL - High-grade squamous intraepitelial lesions, или ВПИП (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности).

HSIL – High grade squamous intraepithelial lesion , или интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести.

«Знать, чтобы предвидеть. Предвидеть, чтобы действовать»

*Огюст Конт, французский философ XIX века*

**ВВЕДЕНИЕ**

Обычный осмотр шейки матки (ШМ) под увеличением превратился за последние 40 лет в целый раздел гинекологии, посвященный диагностике и лечению многих заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы. Известное выражение «один рисунок стоит тысячи слов» приобретает особую актуальность в работе врача, проводящего кольпоскопию.

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, занимает второе место в структуре смертности женщин. Ежегодно в мире эту опухоль выявляют более чем у 600 тыс. пациенток. Каждый год от этой патологии в Украине умирает 2500 человек, 500 из них – трудоспособного возраста. Отмечается, что контингент больных РШМ в последнее время сильно «помолодел». Так, с 1997 по 2001 год рост смертности от РШМ среди женщин в возрасте 20-24 лет составил 70%, а в возрастной группе 30-34 лет – почти 30%.

Это пособие преследует несколько целей: обучение начинающих гинекологов азам кольпоскопии, обучение более опытных врачей тонкостям метода, а также предоставление специалистам, постоянно практикующим это исследование, современных сведений о нем.

Пособие содержит цветные фотографии, подробные рисунки, микрофотографии цитологических и гистологических препаратов. Разделы пособия посвящены современным классификациям и заключениям, соответствующих международным стандартам, лечению воспалительных заболевания шейки матки и заболеваний связанных с ВПЧ, а также оперативной кольпоскопии,

1. **ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КОЛЬПОСКОПИИ**

Заболевания ШМ, влагалища и вульвы занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии и отличаются большим разнообразием нозологических форм. Основной причиной высокой смертности от РШМ всегда была поздняя диагностика.

Замечательная идея создания кольпоскопа - прибора, с помощью которого можно исследовать ШМ, влагалище и вульву при оптимальном освещении и некотором увеличении была предложена немецким исследователем, врачом Гансом Гинзельманом (H. Hinselmann, Гамбург) в 1925. Он также составил первый перечень наименований кольпоскопической картины, которыми в Германии пользовались долгие годы.

Во всем мире начали появляться новые аппараты для кольпоскопии (КС) и многочисленные усовершенствования методики. Так, в СССР уже в 1928 году А.Г. Кан сконструировал первый отечественный монокулярный кольпоскоп с четырехкратным увеличением для диагностики гонорейных вульвовагинитов у девочек. В США развитие КС началось после образования Общества в 1963 году и с тех пор она получила широкое развитие.

Свой вклад в развитии КС и диагностики заболеваний ШМ внесли фундаментальные исследования выдающихся ученых (Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. (Украина), Василевская Л.Н., Прилепская В.Н, (Россия), Русакевич П.С. (Белоруссия), Яковлева И.А, Кукутэ Б.Г.(Молдовия) и др.

Сегодня обучение КС – неотъемлемая часть в подготовке гинекологов, а сама КС - стандартный метод обследования женщин, у которых выявлены изменения при цитологическом исследовании мазков с ШМ. Практическое значение КС состоит в том, что она позволяет выполнить прицельную биопсию. Сочетание цитологического исследования мазков с ШМ и кольпоскопии позволяет своевременно диагностировать и лечить предраковые заболевания ШМ, снижая тем самым распространенность РШМ.

**2. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АНАТОМИИ И ГИСТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

Шейка матки - это часть матки, которая вместе с телом органа представляет собой единое анатомо-функциональное образование. Длина колеблется от 35 до 45 мм, диаметр - около 25 мм. Стенки имеют толщину 10-12 мм. Различают влагалищную часть ШМ - ту часть, которая вдается во влагалище и видна при осмотре (рис.1). Та часть шейки, которая расположена выше прикрепления стенок влагалища к матке, носит название надвлагалищной части.

Через всю толщу ШМ проходит цервикальный канал (ЦК). ШМ отделена от тела матки перешейком. Длина цервикального канала соответствует длине шейки, а диаметр просвета - около 3-4 мм. Канал перешейка отделен от полости матки анатомическим внутренним зевом. У женщин репродуктивного возраста непосредственное место перехода цилиндрического эпителия (ЦЭ) в многослойный плоский (МПЭ) носит название наружного зева. У молодых девушек ЦЭ может опускаться несколько ниже границы наружного зева. При этом создается ложная картина наличия эрозии шейки матки.

Гистологически ШМ представлена волокнами соединительной ткани и мышечной тканью, причем мышечные элементы занимают примерно 15% от массы всей шейки. Соединительная ткань имеет в своем составе два типа волокон: коллагеновые и эластиновые. Первые создают прочный каркас, а вторые обеспечивают обратимые изменения размеров ШМ. В толще стенки проходят кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна.

Влагалищная часть ШМ снаружи покрыта МПЭ или сквамозным эпителием. Иногда эту анатомическую структуру называют экзоцервиксом.

В МПЭ выделяют 5 слоев (рис. 1). Базальный слой, который состоит из одного ряда незрелых (базальных) клеток, расположенных непосредственно на базальной мембране. Выше расположен парабазальный слой. Шиповатый слой представлен клетками с многочисленным выростом клеточных мембран в области десмосом. Промежуточный слой состоит из 4-6 рядов более зрелых клеток. Поверхностный слой образуют 5-8 рядов зрелых клеток. Клетки в поверхностном слое постепенно утрачивают связь друг с другом и слущиваются с поверхности эктоцервикса. Этот процесс называется десквамация или эксфолиация. Кроме того клетки поверхностных слоев содержат гликоген. Клеточный состав зависит от наличия/отсутствия менструального цикла и его фазы. Сквамозный эпителий выполняет защитную функцию.

Цервикальный канал - эндоцервикс - выстлан однослойным цилиндрическим слизепродуцирующим эпителием. Клетки ЦЭ имеют вытянутую форму с расширенным апикальным концом, цитоплазма с признаками секреции, ядра расположены ближе к базальному полюсу клетки.Основная функция ЦЭ - секреторная. Продукция слизи, содержащей в большом количестве лизоцим и интерфероны, способствует разрушению микробных и вирусных клеток.

Также встречаются «бокаловидные» клетки, цитоплазма в которых растянута слизью и содеожит гранулы секрета, а также мерцательные клетки с ресничками на апикальном краю. Важное значение имеют резервные (бипотентные) клетки, способные к делению и дифференцировке в зрелые клетки цилиндрического эпителия или в клетки многослойного плоского эпителия.

ЦЭ, врастая в строму, образует железы эндоцервикса (оv. nabotii) – так называемые «псевдожелезы», содержащие секрет в виде густой стекловидной слизи (фото 8).

Участок соединения ЦЭ с МПЭ называют зоной стыка (рис. 1). В норме зона стыка у девочки до полового созревания расположена на эктоцервиксе.

В постменопаузе зона стыка может снова смещаться в ЦК. В такой ситуации кольпоскопическая картина может считаться неудовлетворительной, а исследование цервикального эпителия возможно только цитологическим методом.

У женщин репродуктивного возраста место стыка двух видов эпителия ШМ в норме находится в области наружного зева. До 22-23 лет ЦЭ из цервикального канала может заходить на 1/3 поверхности шейки матки (физиологическая норма). Это состояние называется эктопией шейки матки или ложной эрозией шейки матки. При нормальных результататах мазков и цитологии (отсутствие воспаления, отсутствие дисплазии) такая эрозия шейки матки не требует лечения, а лишь динамического наблюдения.

Однако, при постоянном воздействии кислой среды влагалища эктопия подвергается физиологическим изменениям – метаплазии в плоский эпителий (плоскоклеточная метаплазия). Участок, покрытый незрелым метаплазированным эпителием, носит название зоны трансформации, или зоны превращения.

Являясь участком активной пролиферации и дифференцировки клеток, зона трансформации наиболее опасна с точки зрения возможности патологических делений, в том числе рака.

**Сосудистая система шейки матки в норме и патологии**

Терминальная сосудистая сеть обеспечивает питание эпителия влагалищной части ШМ. Подэпителиальная капиллярная сеть формируется на уровне базальной мембраны из разветвлений глубжележащих артериол и прекапилляров. Изменение формы, числа и расположения подэпителиальных сосудов, их функциональные особенности являются отражением эпителиального роста и его нарушений, тесно связаны со степенью атипии эпителия.

У женщин репродуктивного возраста сосуды ШМ имеют бифуркационный и трифуркационный вид деления и каждый из них снабжает широкое поле.

При морфологическом исследовании установлено, что тонкие и незначительно извитые кровеносные сосуды экзоцервикса проходят почти вертикально по отношению к плоскости поверхности слизистой оболочки ШМ. На границе эпителия сосуд разветвляется, образуя простую или сложную аркаду, соединяющуюся горизонтальными тонкими сосудами с соседними аркадами, в результате чего возникает толстое капиллярное сплетение, расположенное почти параллельно нижней поверхности эпителия. Интенсивность образования терминальных петель не всегда обусловлена акантозом эпителия или хроническим воспалением слизистой оболочки шейки матки. Она зависит также от циркулирующего в крови количества эстрогенов и гестагенов.

**Классификация кольпоскопической картины кровеносных сосудов**

**(R. Ganse,1958)**

1. Сетевидные тонкие капилляры в нормальной слизистой оболочке, покрытой плоским многослойным эпителием.

2. Разветвляющиеся кровеносные сосуды: а) древовидно-ветвящиеся; б) разветвляющиеся в виде метелки; в) кустовидно-разветвляющиеся; г) варикозно-расширенные с более тонкими ответвлениями.

3. Очень тонкие замкнутые петли в сосочках соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием на поверхности шейки матки, т. е. эктопии.

4. Умеренно-расширенные петли капилляров, наблюдаемые при диффузном кольпите.

5. Расширенные умеренно извилистые капилляры в круглых лимфатических фолликулах (при очаговом кольпите).

6. Мелкие кровеносные сосуды в очагах дискератоза (основа лейкоплакий и их сочетания с полями), имеющие сходство с кровеносными сосудами в очагах кольпита.

7. Редко расположенные новообразованные кровеносные сосуды, заканчивающиеся у верхушки папилл соединительной ткани и имеющие вид точек. Они выявляются на участках атипического эпителия (по современным данным, на участках преинвазивного рака).

8. Штопоровидные капилляры, описанные G. Mestwerdt и выявляемые с помощью кольпоскопа на участках повышенно-атипического эпителия (преинвазивный рак) и рака.

9. Кровеносные сосуды, имеющие форму шпилек, обнаруживаемые на поверхности очагов рака.

10. Гигантские капилляры Киари, которые выявляются только в раковой ткани.

11. Короткие, толстые, одинакового калибра или булавовидно-расширенные кровеносные сосуды, которые определяются только в раковой ткани.

12. Длинные кровеносные сосуды папиллом и грануляционной ткани, имеющие некоторое сходство с гигантскими капиллярами.

Представленная классификация довольно сложна, но наиболее конкретна. В ней указаны особенности отдельных видов кровеносных сосудов и зависимость их строения от характера патологического состояния влагалищной части ШМ.

**3. МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

**3.1. Клиническая диагностика**

Основой своевременной и ранней диагностики заболеваний ШМ являются профилактические осмотры, осуществляемые в смотровых кабинетах поликлиник, медико-санитарных частях, здравпунктах, фельдшерско-акушерских пунктах, амбулаториях семейных врачей, женских консультациях. При первичных или профилактических осмотрах наряду с гинекологическим обследованием проводится цитологическое исследование и проба Шиллера.

Темно-коричневое, гомогенное окрашивание ШМ и нормальная кольпоскопическая картина исследуемых мазков позволяют отнести этих женщин в группе здоровых.

**Алгоритм обследования на I уровне оказания медицинской помощи**

**(Приказ № 236, 2014 г.)**

1. Оценка жалоб и сбор анамнестических данных (межменструальное кровотечение, кровотечение после полового акта, постменопаузальное кровотечение, кровянистые выдениеия из влагалища, боль в области таза).

2. Проведение физикального обследования:

2.1.Осмотр кожных покровов, лимфатических узлов, молочных желез.

2.2. Гинекологический осмотр: аномальный вид ШМ (подозрение на злокачественное заболевание).

3. Забор цитологического материала.

4. Пациентки с патологией ШМ в течение недели должны быть направлены к специалисту – гинекологу.

При затруднении в установлении диагноза, тревожных показателях кольпоскопического и цитологического исследования больных направляют в специализированные кабинеты для углубленного комплексного обследования.

**Алгоритм обследования в учреждении II уровня**

**оказания медицинской помощи (специалированная медицинской помощи)**

А) Осмотр кожных покровов, лимфатических узлов, молочных желез, прямой кишки.

Б) Осмотр наружных половых органов, слизистой влагалища и ШМ в зеркалах и проведении простой и расширенной кольпоскопии.

В) Забор цитологического материала из ЦК и поверхности ШМ.

Г) Взятие прицельной биопсии ШМ и проведення выскабливания ЦК. (Для постановки диагноза предрак и рак обязательно наличие гистологической верификации).

Д) По показаниям:

1. УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное и вагинальное).

Е) Для пациенток, у которых выявлены CIN III, внутриэпителиальная карцинома и инвазивный рак ШМ обязательно обследование на:

1. ВИЧ.

2. ВПЧ, вирусные гепатиты и сифилис.

3. По показаниям обследование на заболевания, которые передаются половым путем (ЗППП): хламидии, микоплазмы, трихомонады и др.

4. Лабораторные обследования (клинический анализ крови и мочи).

**Согласно Приказам МЗ Украины в обязанности врача амбулаторно-поликлинического учреждения входят:**

1. Обеспечение записей в Медицинской карте амбулаторного больного (форма № 025/о, Приказ № 110 Украины от 14.02.2012 г.) и мониторинг соблюдения плана диспансеризации.

2. Согласование Информированного доброволного согласия пациента на обработку персональных данных (Вкладыш к учетной форме № 025/о). (Приложение 1).

3. Заполнение Информированного добровольного согласия на проведение диагностики, лечения и на проведение операции и обезболивания (Форма № 003-6/о, Приказ № 110 Украины от 14.02.2012 г.). (Приложение 2).

5. Взаимодействие с районным онкологом, ежеквартальное уточнение списков пацинетов, которые пребывают на диспансерном учете, обмен медицинской информацией про состояние больных.

6. Обеспечивать информацией пациентов, которые перенесли специальное лечение или лицу, которое обеспечивает уход, про возможные отдаленные побочные эффекты лечения, необходимости проведения периодического обследования в связи с высоким риском возникновения рецидива или другой опухоли.

7. Рекомендации по ведению образа жизни, режима питания и физических нагрузок.

8. Проведение динамического наблюдения за состоянием пациента на основе данных анамнеза и физикального обследования.

Важное значение уделяется обучением навыкам коммуникации с пациентами на онкологическое заболевание во время курсов повышения квалификации на базе онкологических диспансеров, наблюдение за пациентами, разработанных на основе рекомендаций психологов. Целесообразным представляется использование скрининга на стресс (согласно п.15.11. Приказа МЗ № 236 от 2014 г.).

**Перечень учетных медицинских статистических форм по онкологии (утверждены Приказом N 10 от 22.01.1996 г. «Про создание национального канцер реестра Украины»):**

1. Форма N 027-1/о "Виписка з медичної карти стаціонарного хворого злоякісним новоутворенням".

2. Форма N 027-2/о "Протокол на виявлення у хворого занедбаної форми злоякісного новоутворення".

3. Форма N 030-6/о "Контрольна карта диспансерного спостереження хворого на злоякісне новоутворення".

4. Форма N 090/о "Повідомлення про хворого з вперше в житті встановленим діагнозом раку або іншого злоякісного новоутворення".

**3.2. Скрининг на патологию шейки матки**

***Вторичная профилактика*** РШМ включает выявление пациенток с интраэпителиальной неоплазией ШМ и ее лечение для предотвращения возникновения рака. ВОЗ и Альянс по профилактике РШМ считают, что стратегии здравоохранения должны включать скрининг на патологию ШМ, а также наблюдение и лечение женщин с положительными результатами скрининга.

Эффективные меры профилактики в разных странах базируются на постоянно совершенствующихся стратегиях скрининга. **Цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование являются приоритетными скрининговыми направлениями.** В некоторых странах, где цитологическая служба плохо организована, ВПЧ-тест является скрининговым. Улучшение экономической эффективности наблюдается при прямом визуальном осмотре ШМ с применением 3% - 5% раствора уксусной кислоты.

Необходимо помнить, что эффективность скрининга зависит от участия женщин в программе. Так, в странах Европы и мира, где организованы скрининговые программы, по-прежнему, до 20% населения не охвачены обследованием. Причины разные: нехватка времени; неприятность исследования; культурные, религиозные причины; низкая информированность населения о заболевании; отсутствие клинических проявлений (в этих группах населения чаще выявляют рак в запущенных формах).

В Швеции, где скрининговая программа работает более 40 лет, участие женщин составляет 70%, причем 83% запущенных форм РШМ выявлены именно у женщин, не участвующих в программе скрининга. Следует отметить, что в 25% случаев РШМ развивается у тех женщин, у которых при цитологическом исследовании не выявлено патологии при последнем осмотре.

Профессором Эриком Виландером (Швеция) разработан метод для скрининга РШМ — ВПЧ-тест. Для этого изобретено специальное устройство для самозабора материала из влагалища **(QUINTIP),** который используют преимущественно для выявления групп риска среди женщин в возрасте старше 50 лет. **QUINTIP** зарегистрирован в Украине и может быть использован для скрининга РШМ, особенно у женщин старших возрастных групп, неохваченных скрининговой программой. Устройство в удобной упаковке с подробной инструкцией для использования высылают женщине по почте на домашний адрес. Самостоятельно женщина производит забор материала, который во вложенном конверте отсылает в указанную лабораторию. При выявлении высокоонкогенного вируса женщина подлежит дообследованию (особенно старшие возрастные группы), так как это может свидетельствовать о наличии персистирующей формы вируса — основной причины возникновения РШМ.

Согласно Приказа № 236 от 2014 г. в возрасте 21-29 лет РАР-тест должен проводиться каждые 3 года, ВПЛ-тест не рекомендуется. У женщин в возрасте от 30 до 64 лет рекомендуется РАР-тест + ВПЛ-тест (cotesting) 1 раз в 3-5 лет, возможно также проведение РАР-теста один раз в 3 года.

**3.3. Цитологический метод**

Актуальность вопроса терминологии, используемой в ходе проведения **цитологического скрининга**, обусловлена системным подходом к ведению пациентов и необходимостью врачей различных специальностей говорить «на одном языке» о той или иной патологии.

Цитологический скрининг РШМ берет свое начало с предложенного Дж. Папаниколау цитологического исследования вагинального мазка (1928), получившего название Пап-тест.

**Методика проведения ПАП теста (Рар test)**

Правила забора материала для исследования:

1. взятие мазков проводится при гинекологическом осмотре с помощью влагалищных зеркал;
2. взятие мазка осуществляется перед расширенной кольпоскопией и бимануальным исследованием;
3. не рекомендуется брать мазок ранее 5-го дня от начала менструального цикла, ранее 48 ч после полового контакта, использования вагинальных лекарственных средств, спермицидов, люмбрикантов, а также при наличии генитальной инфекции, во время menses и после спринцевания. Но в случае наличия визуальной патологии на шейке матки мазок следует брать независимо от указанных выше факторов.
4. Мазок берут с экзоцервикса, с участка на границе МПЭ и ЦЭ цервикального канала, из нижней трети эндоцервикса. Содержимое получают путем соскоба и наносят на предметное стекло с помощью специальных щеток (cervix brash), шпателей, зондов. Для более удобного и точного забора используется специальный шпатель Эйра (Ayre spatula), длинный и узкий конец которого вставляется в наружный зев, а короткий и широкий на шейку матки.
5. Мазок наносится непосредственно на предметное стекло и отправляется в лабораторию для микроскопии. Стекло обязательно маркируется с указанием не только фамилии/кода, но и места забора клеточного материала (шейка матки, цервикальный канал). Маркировка на предметном стекле и в направлении на цитологическое исследование должны соответствовать друг другу (Приложение №3).

Используют различные методы окраски цитологических препаратов: метод Папаниколау и его модификации (Руденко, Куница, REAP); гематоксилин и эозин, азур-эозиновые смеси (по Паппенгейму, Романовскому, Лейшману, Diff-Quick). В результате окраски можно легко определить изменения ядер, цитоплазмы клеток. Вначале определяется характер патологического процесса - воспалительный, реактивный, злокачественный, затем по составу и изменений (в степенях выраженности признаков атипии) клеточных элементов проводят дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных процессов.

Цитологическое исследование по Папаниколау входит в систему скрининга РШМ во всех развитых странах мира. При адекватном взятии материала с поверхности слизистой оболочки ШМ и ЦК в препарат для цитологического исследования попадают клетки с влагалищной порции ШМ (многослойный плоский неороговевающий эпителий), зоны стыка (или зоны трансформации – метаплазированный эпителий) и клетки цилиндрического эпителия (рис. 2).

Достоверность цитологического метода составляет при начальных формах рака шейки матки достигает 80%. Всем женщинам старше 20 лет показано ежегодное обследование с помощью Рар теста.

**Методика оценки ПАП теста (Рар test)**

С 1954 года применяется классификация по пяти классам:

|  |  |
| --- | --- |
| **Классы** | **Цитологическая картина** |
| Класс 1 | Нормальная цитологическая картина |
| Класс 2 | Изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом во влагалище или шейке матки |
| Класс 3 | Единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер. Диагноз недостаточно ясен, требуется повторение цитологического исследования или необходимо гистологическое исследование биоптированной ткани для изучения состояния шейки матки. |
| Класс 4 | Отдельные клетки с признаками злокачественности: увеличения ядра, изменение ядра, аномальная цитоплазма, хромативные аберации. |
| Класс 5 | Большое количество злокачественных клеток |

**Системы, которые применяются для оценки Pap теста**

**1.Классификация ВОЗ.**

В 1968 году Всемирной организацией здравоохранения была предложена новая описательная система оценки теста, основанная на морфологических критериях. При этом, класс 2 по классификации Папаниколау был разделен на три формы атипии. Класс 3 был описан в трех формах дисплазии - легкой, умеренной и выраженной. Класс 4 был описан как рак in situ, а 5 - как инвазивный рак.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Описание (1968)** | **CIN (1978)** | **Bethesda (1988)** | **Классы (1954)** |
| Нормально | Нормально | Негатив для интраэпителиальног поражения или малигнизации (NIL) | Класс I |
| Воспалительная атипия или опухолевая | Воспалительная атипия или опухолевая | ASCUS | Класс II |
| HPV | HPV | Low-Grade SIL | Класс II |
| Атипия с HPV | Атипия, "кондиломатозная атипия" и "koilocytic атипия" | Low-Grade SIL | Класс II |
| Легкая дисплазия | I CIN | Low-Grade SIL | Класс III |
| Умеренная дисплазия | II CIN | High-Grade SIL | Класс III |
| **Выраженная дисплазия** | **CIN III** | **High-Grade SIL** | **Класс III** |
| **Рак in situ** | **Рак in situ** | **High-Grade SIL** | **Класс IV** |
| **Инвазивный Рак** | **Инвазивный Рак** | **Инвазивный Рак** | **Класс V** |

Особого внимания заслуживает аккуратность нанесения клеточного материала на стекло. Для адекватной оценки состояния эпителия ШМ требуется наличие в мазке не менее 8000–12000 хорошо визуализируемых клеток плоского эпителия. В соответствии с международной классификацией The Bathesda System (TBS, 2001), в цитограмме должно быть выявлено не менее 10 клеток призматического эпителия цервикального канала и/или метаплазированного эпителия переходной зоны, что свидетельствует о правильном заборе материала для цитологического исследования.

Неинформативным считается мазок, в котором мало клеток плоского эпителия, материал занимает менее 10% поверхности предметного стекла, более 75% клеточного состава лизировано или плохо просматривается (преобладает детрит, лейкоциты, «толстый» мазок), нет призматического и метаплазированного эпителия в мазках женщин репродуктивного возраста. Небрежно выполненный мазок (большое количество слизи, крови, влагалищных выделений; малая площадь мазка, толстый мазок) влияет на качественность интерпритации результата исследования.

Согласно рекомедации ВОЗ впервые ПАП-тест рекомендуют делать в 21 год или через 3 года от начала половой жизни (что наступит раньше). Затем 1 раз в год при ежегодном визите к гинекологу; при 3-х кратном отрицательном результате — через 2–3 года до 65 лет; при положительном результате ПАП-теста или теста на ВПЧ — лечение и контроль через 6–12 месяцев.

В настоящее время для диагностики РШМ в системе здравоохранения Украины используется форма медицинской документации № 215/0 «Цитоморфологическое исследование» утвержденная приказом МЗ Украины № 1 от 04.01.2001 (Приложение 3).

Недостатками рутинной цитологии являются: отсутствие стандартизованного забора материала. Неадекватно взятый материал с ШМ приводит к ложно-негативным результатам (малое количество клеток, избыток клеток, перекрывающиеся клетки, механическое повреждение клеток, неправильная фиксация, присутствие клеток крови). Проблема ложноположительных цитологических заключений зависит от квалификации врача-лаборанта.

Современные лаборатории («Синэво») в Украине предлагает ПАП-тест на основе новой технологии — ***жидкостной тонкослойной цитологии***, которая сохраняет весь образец, полученный с шейки матки; позволяет получить тонкий репрезентативный монослойный препарат; влажная фиксация усиливает четкость клеточных структур и исключает появление артефактов при высушивании на воздухе; дает возможность готовить дополнительные препараты, если первый оказался неудовлетворительным; образец может быть использован для проведения вспомогательных исследований.

Данная методика позволяет одновременно проводить ПАП-тест, скрининг ВПЧ (ПЦР), иммуноцитохимическое исследование онкомаркера р16. Из одного забора материала может быть сделано до 5–6 «серийных» мазков.

Забор материала необходимо производить щеткой Валлаха (Wallach Papette), что позволяет провести забор материала из всей зоны трансформации,

Методика получения образца при помощи щетки Валлаха (рис. 2):

1.Повернуть щетку 5 раз по часовой стрелке.

2.Снять наконечник щетки и поместить его во флакон с консервирующей жидкостью (транспортная среда PapSpin Collection Fluid).

3. Закрыть флакон и тщательно встряхнуть.

4. Промаркировать флакон, указав номер пробы и данные пациента.

5. Отправить полученный образец в лабораторию.

Условия обработки и стабильность пробы: срок хранения материала в контейнере — 4 недели при комнатной температуре и 6 месяцев — в холодильнике.

Метод: цитоцентрифугирование с последующей окраской по методу Папаниколау и микроскопией образца.

В силу углубления представлений о патогенезе РШМ, установления роли ВПЧ в этом процессе и для повышения чувствительности и воспроизводимости результатов скрининга в 1988 г. в Национальном институте рака США разработана и принята новая цитологическая классификация, получившая название **терминологической** **системы Бетесда (ТБС).** Классификация несколько раз пересматривалась (1991 г., 2001 г.) и нынче является наиболее широко используемой.

Основными пунктами ТБС являются:

- тип образца (традиционный или жидкостный);

- адекватность образца (соответствие его определенным требованиям по качественно-количественным характеристикам);

- интерпретация/результат исследования.

Редакция ТБС 2001 г. предполагает 2 категории образцов: удовлетворительный и неудовлетворительный. Для классификации «удовлетворительный» образец должен содержать 8–12 тыс. хорошо визуализируемых клеток плоского эпителия в традиционном мазке и как минимум 5 тыс. клеток плоского эпителия в жидкостном препарате.

К обозначению «удовлетворительный» обязательны комментарии цитолога о наличии или отсутствии элементов эндоцервикса или зоны трансформации. Последние должны быть представлены не менее 10 хорошо сохраненными эндоцервикальными или метаплазированными клетками. Отсутствие эндоцервикальных клеток отмечается цитологом, но не является критерием для классификации мазка как «неудовлетворительного», если материал из цервикального канала берется нецервикальной щеточкой у женщин в период менопаузы.

В свою очередь, к категории «неудовлетворительный» относятся образцы, которые не могут быть обработаны в лаборатории, поскольку не подписаны или разбиты, а также образцы с малым количеством материала или более чем на 75% перекрытые элементами воспаления или эритроцитами.

Согласно цели скрининга — отбора пациенток для дообследования, все цервикальные образцы оценивают как:

1) негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности;

2) аномалии или изменения эпителиальных клеток.

Негативными являются образцы, в которых нет клеточных признаков неоплазии. При этом в них могут присутствовать:

- неспецифические реактивные и репаративные изменения, связанные с воспалением, облучением, наличием внутриматочной спирали, атрофии (с воспалением или без), метаплазии, типичным паракератозом, гиперкератозом, лимфоцитарным цервицитом;

- различные микроорганизмы (Trichomonas vaginalis, дрожжевые грибы, морфологически идентичные Candida spp., изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу, бактерии, морфологически идентичные Actinomyces spp., клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции).

Согласно представляемой классификации, неинвазивные, внутриэпителиальные патологические изменения плоского эпителия представлены поражениями низкой и высокой степени, поскольку в рамках скрининга принципиальное значение имеет установление степени риска перехода выявленных изменений в инвазивный рак, что и определяет тактику ведения пациентки.

Разделение плоско­эпителиальных поражений на 2 группы вместо 3 (слабая, умеренная и тяжелая дисплазия — CIN I, CIN II, CIN III) обусловлено различным биологическим смыслом этих категорий: ***поражения низкой степени (LSIL)*** — это морфологическое проявление продуктивной вирусной инфекции (фото 2), в то время как ***поражения высокой степени (HSIL)*** являются следствием трансформирующего действия ВПЧ и носят молекулярно-генетические черты опухолевого процесса (фото 3).

Объединение в одну категорию умеренной, тяжелой дисплазии и карциномы in situ способствует повышению достоверности цитологических заключений и сведению к минимуму количества расхождений с патогистологическим исследованием, так как около 70% случаев поражения высокой степени носят полимофный, сочетанный характер.

Отдельно выделены категории «атипичных клеток плоского эпителия»:

1. ***неясного значения (ASCUS)*** — клеточные изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение»;
2. ***не исключающие HSIL (ASC-H)*** — категория, занимающая среднее положение между ASCUS и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени.

Позитивно зарекомендовавшая себя система ТБС, получила широкое распространение во всем мире, но не нашла применения в Украине.

Цитоморфологические признаки инфицированности ВПЧ и наличия CIN следующие: выявление койлоцитов; увеличение размера ядер эпителиоцитов; накопление хроматина, полиморфизм ядер МПЭ; повышение частоты митозов; появление атипичных фигур митоза; нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках и нарушение созревания и дифференцировки клеток МПЭ.

**Цитологические доброкачественные изменения цервикального эпителия.**

При повторяющемся повреждении (хроническое воспаление, воздействие эстрогенов при их длительном применении или оральных контрацептивов, нарушение трофических процессов и др.) усиленная пролиферация клеток парабазального слоя может привести к утолщению МПЭ с удлинением межсосочковых отростков (акантоз) и ороговением клеток поверхностного слоя (***гиперкератоз***).

Другой разновидностью патологического ороговения, как результат усиленной дифференцировки, является ***паракератоз.*** Применительно к эпидермису, паракератоз определен как задержка ядер в роговом слое. Такое определение для ШМ, где нет ороговевающего слоя в норме, неприемлемо. Однак, вследствие морфологического сходства с изменениями в эпидермисе этот процесс назван паракератозом и характеризуется присутствием в поверхностном слое множественных слоев мелких компактных клеток типа миниатюрных поверхностных с пикнотичными ядрами. Сам по себе паракератоз не имеет клинического значения, являясь реакцией эпителия на хроническое повреждение, но может быть косвенным признаком вирусного поражения и скрывать расположенные под ним дисплазию и рак.

Клетки, напоминающие клетки при паракератозе (так называемый псеводопаракератоз), могут встречаться в постменопаузе (дегенеративные изменения на фоне атрофии), а также в эндоцервикальных мазках во второй половине менструального цикла.

***Гиперкератоз*** – патологическое ороговение (избыточное накопление в цитоплазме белков цитокератинов) с разрушением ядер поверхностных клеток многослойного плоского неороговевающего (в норме) эпителия и преобразованием их в безъядерные чешуйки, скопления, иногда обширные, из блестящих безъядерных клеток.

***Дискератоз*** часто встречается при папилломавирусной инфекции и представлен эпителиальными клетками небольших размеров, вытянутой или полигональной формы с увеличенными, гиперхромными ядрами, плотной блестящей цитоплазмой.

Макроскопически явления патологического ороговения (гиперкератоз, паракератоз) могут проявляться лейкоплакией. При гистологическом исследовании биоптатов из участков лейкоплакии чаще всего обнаруживают гиперкератоз (так называемая простая лейкоплакия), но иногда – паракератоз, плоскоклеточную метаплазию, дисплазию и даже рак. Цитологическое исследование может помочь установить характер патологического процесса, проявляющегося клинически как лейкоплакия.

***Плоскоклеточная метаплазия*** – как уже было отмечено, это защитный механизм, благодаря которому железистый эпителий в участках эктопии на влагалищной части шейки матки замещается многослойным плоским эпителием (физиологический процесс).

Метаплазированный плоский эпителий развивается не из зрелых цилиндрических, а из подлежащих, так называемых резервных клеток. В цитологических препаратах идентифицировать резервные клетки обычно удается лишь при резервноклеточной гиперплазии, когда они расположены в скоплениях. Резервноклеточная гиперплазия является первым этапом плоскоклеточной метаплазии. Под слоем цилиндрических клеток появляются один, два и более слоев клеток герминативного типа, которые напоминают клетки базального слоя плоского эпителия без четких клеточных границ.

Клетки незрелого метаплазированного эпителия напоминают парабазальные, но располагаются преимущественно разрозненно, реже в неплотных скоплениях. По мере созревания клеток (созревающая плоскоклеточная метаплазия) появляются клетки с отростками цитоплазмы – «клетки-паучки». Постепенно форма клеток приближается к овальной, отмечается деление цитоплазмы на более светлую внутреннюю и более интенсивно окрашенную наружную часть. Зрелые метаплазированные клетки практически неотличимы от парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток естественного МПЭ.

Плоскоклеточная метаплазия может сопровождаться развитием патологического ороговения. В препаратах при этом помимо метаплазированных клеток обнаруживают признаки гиперкератоза или паракератоза. Укрупнение и гиперхромия ядер метаплазированных клеток, различие размеров ядер в пределах одной структуры, неравномерное распределение хроматина, наличие ядрышек являются признаками атипии и обозначаются термином «атипическая плоскоклеточная метаплазия». Такой вариант плоскоклеточной метаплазии может стать источником дисплазии.

**3.4. Молекулярно-биологические методы. ВПЧ диагностика.**

Ежегодно в мире регистрируется около 600 тыс. новых случаев РШМ. На сегодняшний день доказана роль ВПЧ в развитии PШМ, большей доли рака заднего прохода (около 90% случаев), около 40% всех случаев рака влагалища, вульвы, полового члена, 10–15% случаев рака ротовой полости и гортани. В случае предрака и рака ВПЧ выявляется почти в 100% случаев. Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека, имеет ряд важных особенностей, без учета которых использование ВПЧ-тестирования сопряжено с рядом трудностей в трактовке результатов.

С одной стороны, при инфицировании большинство женщин (около 80%) излечиваются от ВПЧ в течение 9–15 месяцев от момента заражения без проведения лечебных процедур (т. е. при повторении теста на генотипирование через год возможно исчезновение выявленного ранее генотипа ВПЧ). Инфекция приводит к развитию предрака у малой части инфицированных женщин (около 0,5%).

С другой стороны, инфицированные женщины имеют в 300 раз более высокий риск развития рака. От заражения до развития предрака и РШМ, в среднем, проходит 20 лет.

Инфекция коварна и довольно часто не вызывает никаких жалоб у пациента и не выявляется при осмотре до перехода в стадию инвазивного рака.

Клинические проявления папилломавирусной инфекции высокого риска могут маскироваться другими заболеваниями урогенитального тракта, что не позволяет вовремя выявить их с использованием традиционных методов.

Поэтому, ***положительный результат*** тестирования на наличие вируса должен трактоваться как:

* принадлежность пациента к группе высокого риска по развитию PШМ;
* потребность в дополнительных тщательных диагностических процедурах для выяснения текущей стадии инфекции, исключения тяжелой дисплазии и PШМ;
* необходимость в наблюдении за инфекцией при отсутствии клинических или субклинических проявлений.

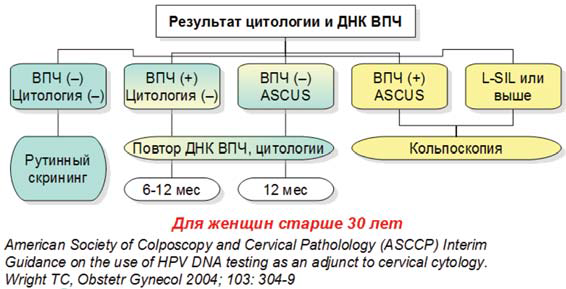
***Отрицательный результат*** тестирования трактуется как отсутствие риска развития тяжелой дисплазии и рака.

**Стратегии использования ВПЧ-тестов в скрининге, наблюдении и диагностике предрака и рака шейки матки:**

* Проведение скринингового обследования с целью выявления лиц из группы повышенного риска развития РШМ (инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска), начиная с 25–30 лет каждые 3–5 лет.
* Более тщательная проверка выявленных лиц на наличие предраковой и раковой патологии с использованием инструментальных методов диагностики.
* Своевременное лечение предраковой патологии.
* Тщательное наблюдение за лицами из группы риска, но без признаков предраковой патологии.

**Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ**

**совместно с цитологией на первом этапе скрининга.**



Все папилломавирусы можно разделить на 3 основные группы:

1. Неонкогенные ВПЧ (1, 2, 3, 5 генотипы).
2. Низкоонкогенные ВПЧ (6, 11, 42, 43, 44 генотипы).
3. Высокоонкогенные ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 генотипы).

**Диагностика ВПЧ - инфекции высокого канцерогенного риска.**

Основной задачей диагностики папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска является раннее выявление предраковых изменений. Наиболее распространенными являются генотипы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59. **Выявление ВПЧ высокого риска** не позволяет установить стадию инфекции, однако однозначно указывюет на ее наличие или отсутствие. В связи с этим данная ПЦР диагностика может использоваться только в совокупности с клиническими методами исследования. В то же время положительный результат молекулярных тестов позволяет сфокусировать внимание на конкретной пациентке и, тем самым, значительно повысить эффективность диагностики и лечения. Совместное ВПЧ-тестирование и цитология позволяют повысить чувствительность выявления предрака и РШМ до 96–99%, а также увеличить рекомендуемые интервалы между регулярными (скрининговыми) обследованиями до 5–7 лет. Последнее возможно, так как у пациенток с отрицательным результатомВПЧ-теста (включая группу с цитологическими L-SIL и ASCUS) в течение 5–7 лет не происходит развития тяжелой дисплазии.

**Особенности тестирования на ВПЧ**

**Исследование на ВПЧ у женщин**. Материалом для исследования служит соскоб цервикального канала и/или зоны трансформации, выполненный цервикальной цитологической щеточкой. Допускается использование универсального зонда. В крови ВПЧ не обнаруживается, т. к. в жизненном цикле вируса отсутствует период вирусемии.

**Замечания по проведению исследования на ВПЧ у мужчин.** Инфицированность мужчин ВПЧ сходна с инфицированностью женщин, но ввиду анатомических особенностей мужского урогенитального тракта (отсутствие «зоны трансформации» эпителия) мужчины в большинстве случаев самостоятельно излечиваются или являются бессимптомными носителями инфекции. С учетом того, что опасность развития онкологической патологии у мужчин не велика, а инфицирование партнерши не означает развитие клинических проявлений инфекции (т. к. высока вероятность самостоятельного излечения инфекции (около 80%)), проводить скрининг папилломавирусной инфекции у мужчин **не рекомендуется**. Исследование проводят лишь по эпидемическим показаниям или для дифференциальной диагностики.

**Следует помнить, что наличие ВПЧ у одного из партнеров при отсутствии ВПЧ у другого или несовпадение у партнеров спектра генотипов являются нормальным отражением биологии вируса и не могут говорить о супружеской неверности (обычно у одного из партнеров происходит более быстрая элиминация вируса, при инфицировании пары несколькими генотипами у партнеров может происходить элиминация разных типов, при этом после самостоятельного излечения от ВПЧ определенного генотипа реинфицирования не происходит).**

***Генотипирование ВПЧ*** дает дополнительные возможности определения прогноза течения заболевания. Необходимость генотипирования может быть оправдана, т. к. выявление нескольких генотипов вируса ассоциировано с менее благоприятным прогнозом течения заболевания и более высоким риском персистенции.

Проведение генотипирования позволяет отличить реинфицирование от персистентной инфекции при повторном визите пациента. Получать подобную информацию тем более важно, так как опасность представляет именно хроническая персистентная форма инфекции, недавнее же инфицирование, наиболее вероятно, спонтанно излечивается. О *реинфицировании* говорит изменение спектра генотипов, о *персистирующей* инфекции — сохранение генотипа вируса через год после первого тестирования. Повторное инфицирование тем же генотипом вируса после самостоятельного излечения практически невозможно.

***Количественная оценка вирусной нагрузки.*** Установлено, что нагрузка ДНК ВПЧ может отражать тяжесть и прогноз течения папилломавирусной инфекции. При правильном и стандартизированном заборе клинического материала вирусная нагрузка менее 105 геномных эквивалентов (ГЭ) ВПЧ в соскобе считается клинически малозначимой, так как практически не встречается при тяжелой дисплазии и РШМ, а так же ассоциирована с минимальным риском их развития.

Напротив, количество вируса более 105 ГЭ приходящихся на 100 тыс. клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (ВПЧ выявляется более 1 года) обозначается как повышенная нагрузка ВПЧ и ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой дисплазии и чаще встречается при РШМ.

Наконец определенной информацией обладает ***мониторинг вирусной нагрузки.*** Так, считается, что снижение количества ДНК ВПЧ более чем на 1 lg может являться маркером *транзиторной инфекции.* Рост вирусной нагрузки через 3, 6 и 9 мес. после проведенного лечения свидетельствует о возможности *рецидива*.

**Стратегия использования ВПЧ-теста в мониторинге терапии CIN2+**

Под данной стратегией понимают проведение двойного исследования цитология + ВПЧ-тест через 6 месяцев после проведенного хирургического лечения. В случае получения двойного отрицательного результата пациентку считают полностью излеченной (в отличие от классической схемы, где для подтверждения статуса излеченности необходимо получение 4–5 отрицательных цитологических заключений).

Использование ВПЧ-тестов в соответствии с описанными алгоритмами рекомендовано рядом международных организаций, таких как:

* Международное агентство исследования рака ВОЗ (IARC WHO);
* Американское общество кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP);
* Европейское общество гинекологических инфекций и неоплазии (EURO- GIN);
* Европейское общество инфекционных болезней в акушерстве и гинекологии (ESIDOG);
* Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG).

**Современные лаборатории рекомендуют ряд GWH-методик:**

**1.ПЦР. Папилломавирус высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (соскоб, скрининг, кач. опред., с определением 16 генотипа).**

**Назначение**: выявление ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР)**16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов** (качественный анализ, без определения генотипа), с отдельным определением ДНК ВПЧ **16 типа** в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) c гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Эти типы обладают высокой трансформирующей активностью и ответственны более чем за 92% случаев тяжелых цервикальных дисплазий и рака шейки матки.

**Принцип метода:** Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) и детекции по «конечной точке» участков ДНК ВПЧ и участка ДНК-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце (цервикальный соскоб) в достаточном количестве, эквивалентном количеству клеток в мазке (103-105 геномов). Таким образом, эндогенный внутренний контроль позволяет не только контролировать этапы ПЦР-анализа (выделение ДНК и проведение ПЦР), но и оценивать адекватность взятия материала и его хранения. В случаях, если соскоб эпителия забран неправильно (недостаточное количество эпителиальных клеток), сигналамплификации-глобинового гена будет заниженным.

**2. ПЦР. Папилломавирус высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (соскоб, количественное определение, без генотипирования, Real-time)**

**Назначение**: выявление и количественное определения ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Тест выявляет (без определения генотипа) ДНК ВПЧ двух основных филогенетических групп — А7, А9, которые включают следующие 10 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, а также ДНК ВПЧ 51 (группа А5) и 56 (группа А6) типов.

**Принцип метода**. Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) и детекции в режиме «реального времени» участков ДНК Е1-Е2 генов ВПЧ и участка ДНК р-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце (цервикальный соскоб) в достаточном количестве, эквивалентном количеству клеток в мазке (103-105геномов). Таким образом, эндогенный внутренний контроль позволяет не только контролировать этапы ПЦР-анализа (выделение ДНК и проведение ПЦР), но и оценивать адекватность забора материала и его хранения. В случаях, если соскоб эпителия забран неправильно (недостаточное количество эпителиальных клеток), сигнал амплификации р-глобинового гена будет заниженным.

Количественное определение ДНК ВПЧ основывается на существовании линейной зависимости между циклом начала увеличения флуоресценции образца и исходной концентрацией ДНК-мишени. Для реализации количественного определения в реакцию амплификации параллельно берутсяДНК-калибраторы — образцы с известной концентрацией ДНК ВПЧ. По результатам амплификацииДНК-калибраторов выстраивается калибровочная прямая, по которой происходит определение концентрации ДНК ВПЧ в образцах. В данном тесте так же используется принцип нормализации количественного результата — соотношение полученной концентрации ДНК ВПЧ на количество геномной ДНК целью нивелировать эффект вариации при взятии материала.

|  |
| --- |
| **Трактовка клинической значимости результата:**  < 3 Lg (ВПЧ/105 клеток) — клинически малозначимая вирусная нагрузка,  от 3 Lg до 5 Lg (ВПЧ/105 клеток) — клинически значимая вирусная нагрузка,  > 5 Lg (ВПЧ/105 клеток) — клинически высокозначимая вирусная нагрузка. |

**3. ПЦР. Папилломавирус высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (соскоб, качественное определение, генотипирование, Real-time).**

Назначение: выявление и дифференциация ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в клиническом материале с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени».

**Принцип метода:** Метод основан на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) в одной пробирке участков ДНК трех типов ВПЧ и участка ДНК р-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. Каждый генотип регистрируется по своему каналу флуоресценции, что позволяет не только выявлять, но и определять генотип обнаруженного вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце (цервикальный соскоб) в достаточном количестве, эквивалентном количеству клеток в мазке (103–105 геномов). Таким образом, эндогенный внутренний контроль позволяет не только контролировать этапы ПЦР- анализа (выделение ДНК и проведение ПЦР), но и оценивать адекватность забора материала и его хранения. В случаях, если соскоб эпителия забран неправильно (недостаточное количество эпителиальных клеток), сигнал амплификации р-глобинового гена будет заниженным.

**Специфичность**: 100% типоспецифичность, отсутствуют перекрестные реакции на любые, отличные от данного генотипа, ВПЧ, на ДНК человека, а также на микроорганизмы, присутствующие в урогенитальном тракте, ротовой полости, коже.

**4. ПЦР. ВПЧ Квант-4 (6, 11, 16, 18 генотипы)**

Инфекция ВПЧ половых органов и перианальной области проявляется дисплазией и остроконечными кондиломами (Condylomata acuminata), которые наиболее часто являются проявлением ВПЧ низкоонкогенных генотипов (6, 11) . Они представляют собой образования «тестоватой» консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие «петушиный гребень» или «цветную капусту» и расположены на узком основании. Локализация у мужчин — крайняя плоть, венечная борозда головки полового члена, у женщин — преддверие влагалища, малые и большие половые губы, область заднего прохода. К разновидностяи остроконечных кондилом относятся:

* кератотические бородавки с локализацией на сухой коже;
* папулезные бородавки с локализацией на полностью ороговевшем эпителии;
* гигантская кондилома Бушке-Левенштейна (встречающаяся у больных сниженным клеточным иммунитетом или при беременности).

Эндоуретральные кондиломы локализуются в уретре, часто сочетаются с обычными кондиломами и встречаются преимущественно у мужчин.

Бородавчатая эпидермодисплазия (Epidermodysplasia Verruciformis), которая проявляется множественными полиморфными плоскими папулами розового/красного цвета с умеренно бородавчатой поверхностью. Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте и предрасполагающим фактором является наследственность.

**3.5. Опухолевый маркер: Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)**

Антиген плоскоклеточного рака (SCC) представляет собой группу гликопротеинов, которые принадлежат к семейству ингибиторов серин/цистеин протеаз. SCC является серологическим маркером плоскоклеточной карциномы, локализованной в ШМ, вульве, легком, пищеводе, а также в области головы и шеи.

*Основные показания к назначению анализа:* рак шейки матки, плоскоклеточный рак легких, карцинома области головы и шеи, рак пищевода, опухоли мочеполовой системы.

*Материал:* венозная кровь.

*Референтные значения:* до 1,5 нг/мл.

*Интерпретация результатов:* клиническая чувствительность SCC составляет 45–85% при первичном раке и 66–84% при рецидивирующем раке. Концентрация SCC в сыворотке коррелирует степенью распространения заболевания (клинические проявления и ганглионарные поражения). Уровень показателя до начала лечения является ранним прогностическим показателем. После радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии концентрация в сыворотке SCC нормализуется обычно через 2–7 дней. Отсутствие нормализации показателя в течение 2–6 недель лечения коррелирует с высокой частотой рецидивов. Повторное увеличение уровней после первоначальной нормализации связано с рецидивом заболевания, даже при отсутствии клинических проявлений, что делает его полезным маркером в раннем выявлении рецидивов опухоли.

При опухолях мочеполовой системы (помимо рака шейки матки) описаны варьирующие виды клинические чувствительности SCC: 8–30% — при раке эндометрия, 4–20% — при раке яичников, 19–42% — при раке вульвы и 17% — при раке влагалища. Увеличение уровня SCC регистрируется и у пациентов с метастатической плоскоклеточной карциномой полового члена и уретры примерно в 45% случаях.

*Интерферирующие факторы:* SCC также присутствует в плоскоклеточном эпителии в норме. Высокие уровни наблюдаются при заболеваниях кожи, ассоциированные с гиперкератинозом (псориаз, экзема), а также могут наблюдаться при воспалительных заболеваниях легких, печеночной или почечной недостаточности.

**8. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ**

Гистологический метод исследования служит «золотым стандартом» диагностики патологии ШМ. Материал для морфолологического исследования получают путем прицельной биопсии (под контролем кольпоскопа), кюретажа, эксцизии, ампутации ШМ или в результате более объемных операций. Необходимо помнить, что лучше провести биопсию с последующим ПГИ, чем недооценить серьезность процесса и своевременно не диагностировать РШМ.

**Методики биопсии.** Биопсия представляет собой прижизненное взятие кусочка из наиболее измененного участка ШМ для микроскопического исследования с диагностической целью. Биопсия бывает двух видов: точечная (прицельная) и эксцизионная (расширенная).

**Показания к прицельной биопсии:**

- выраженные аномальные кольпоскопические картины;

- аномальные кольпоскопические картины при положительном тесте на высокоонкогенные типы ВПЧ;

- любой кератоз даже при нормальной кольпоскопической картине;

- необычные картины, которые трудно интерпритировать.

**Противопоказания:** воспалительные процессы нижних отделов гениталий.

**МЕТОДИКИ БИОПСИИ.**

В асептических условиях после проведения РКС осуществляется взятие материала конхотомом или специальными биопсийными щипцами. В отдельных случаях ШМ может быть фиксирована пулевыми щипцами. Оптимальным считается полученный материал диаметром около 3 мм, который должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму. Материал необходимо фиксировать до его высыхания путем погружения в 10% растворе формалина. Иногда для каждого кусочка используют отдельные сосуды с соответствующими направлениями и указанием места проведения биопсии. После проведения биопсии необходимо проконтролировать адекватность проведенной процедуры. При повышеной кровоточивости во влагалище вводят тампон с 3% Н2О2.

Методы радиволновой хирургии являются новыми высокоэффктивными методами, отвечающими требованиям щадящего воздействия на ткани ШМ, рекомендованными для диагностики и лечения патологии ШМ. Во время проведения эксцизии ШМ глубина иссекаемого участка контролируется врачом. Методы радиволновой хирургии не приводят к формированию грубой рубцовой ткани. Для данной процедуры рекомендованы современныа аппаратура: аппараты «Сургетрон» (США), «Надия» (Украина), «Фотек» (Россия).

Осложнения биопсии: возможно кровотечение, которое легко можно остановить с помощью кровоостанавливающих средств.

Морфологическая интерпретация гистофизиологических состояний и патологических изменений ШМ в течении последних десятилетий изменилась. Основные гистологические термины, касающиеся патологии ШМ представлены в таблице 7.

В Украине для патогистологического заключения используется форма №014/о «Направлення на потогістологічне дослідження» утвержденная Приказом МЗ Украини 26.07.1999р. №184. В данной форме указывается вид биопсии, количество кусочков, методика окрашивания, макро- и микроскопические описания, патогистологическое заключение.

Важным представляется сопоставление кольпоскопических, цитологических и гистологических признаков доброкачественных процессов на ШМ.

**Таблица 7**

**Современные морфологические и цитологические классификации**

**дисплазии и РШМ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Морфологические классификации** | | **Цитологические классификации** | |
| **Морфология** | **CIN system** | **Папани-колау** | **Bethesda (1991)** |
| Норма, изменения отсутствуют | Норма | Класс I | Негатив |
| Незначительные клеточные изменения | Незначительные клеточные изменения | Класс II | Доброкачественные клеточные изменения, воспаление |
| Признаки различных инфекций. Радиационные  изменения, преактивные,  репаративные | Плоскоклеточная  атипия плюс  полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.).  Плоскоклеточная  атипия плюс полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.). | Класс II | Атипия плоскоклеточная неопределенной значимости |
| Папилломавирусные  изменения (койлоцитоз) | Папилломавирусные изменения (койлоцитоз) | Класс II | LSIL (НПИП)\* |
| Слабая дисплазия | CIN I | Класс III | LSIL (НПИП) |
| Дисплазия средней степени | CIN II | Класс III | HSIL (ВПИП)\*\* |
| Дисплазия высокой степени | CIN III | Класс III | HSIL (ВПИП) |
| Carcinoma in situ (CIS) | CIN III | Класс IV | HSIL (ВПИП) |
| Инвазивный РШМ | Инвазивный РШМ | Класс IV | Инвазивный РШМ |

**10. ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение 1**

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров’я України

14 лютого 2012 року № 110

ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА

НА ОБРОБКУ ПЕРСОНАЛЬНИХ ДАНИХ\*

Я, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ , при зверненні

(прізвище, ім’я, по батькові)

у \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(назва закладу охорони здоров’я)

даю згоду на внесення моїх персональних даних до локальної інформаційної системи, яка є в закладі охорони здоров’я.

Я погоджуюсь із використанням та обробкою моїх персональних даних за умови дотримання їх захисту відповідно до вимог Закону України “Про захист персональних даних”.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_“\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_ року

(підпис) (дата)

*\* Вкладний листок до облікових форм:№ 003/о, № 025/о, затверджених цим наказом, № 003-1/о, № 096/о, затверджених наказом Міністерства охорони здоров’я України від 26 липня 1999 року №184, № 112/о, № 111/о, затверджених наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27 грудня 1999 року № 302.*

*Директор Департаменту лікувально-профілактичної допомоги М.К. Хобзей*

**Приложение 2**

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки», 2014 р.

**Інформована добровільна згода на обстеження та лікування**

Я,\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(П.І.Б. пацієнта)

отримав(ла) інформацію про стан мого здоров’я і даю добровільну згоду на обстеження та лікування у \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(назва установи, відділення)

Я інформований(на) в повному обсязі моїм лікуючим лікарем \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ про план обстеження та лікування, для мене є повністю ясною мета, характер, методи та обсяг запланованого обстеження та лікування.

Я також ознайомлений(на) з планом запропонованого мені медикаментозного лікування і дією даних лікарських засобів, їх можливі побічні ефекти.

Я знаю, що на будь якій стадії я можу відмовитися від обстеження талікування, отримав(ла) повну інформацію про наслідки моєї відмови для мого здоров’я.

Я згодний(на) на можливу зміну медикаментозної терапії, тактики та методів лікування, а також об’єму оперативного втручання з послідуючим інформування мене про останнє.

Я інформований(на) у повному обсязі про можливі негативні відчуття та ускладнення, включаючи алергічні реакції та зміни якості життя, а також можливість песимістичного прогнозу для життя.

Я інформований(на) лікуючим лікарем про ступінь ризику запропонованого мені обстеження та лікування.

Я згодний(на) і дозволяю лікуючому лікарю, у випадку необхідності та загрози для життя, провести мені всі необхідні лікувальні заходи, які він вважає необхідними.

Я згодний(на) і дозволяю лікуючому лікарю запрошувати для проведення обстеження та лікування лікарів інших спеціальностей, середній медичних персонал та інших співробітників лікувального закладу.

Мені в доступній формі роз’ясненні альтернативні методи обстеження та лікування, але я вибираю ті, що запропоновані моїм лікарем і повністю довіряю йому.

Я підтверджую, що обсудив(ла) мій стан і отримав(ла) повні відповіді на всі питання, що мене цікавили, мав(ла) достатньо часу на обміркування рішення про згоду на запропоноване обстеження та лікування.

Тим самим я доброю волею, без будь-якого тиску даю повне право лікарю\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ провести мені заплановане обстеження та лікування.

Я підтверджую, що все вище перераховане мною прочитане і повністю зрозуміло. Я підписую цю згоду на основі мого волевиявлення.

Лікуючим лікарем мене було попереджено про бережливе ставлення домайна закладу охорони здоров’я та про відшкодування за власні кошти у разі його пошкодження.

Інформацію про стан мого здоров’я, проведеного обстеження та лікування, його результатів я дозволяю повідомляти наступним особам:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_„\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_ року

Підпис пацієнта \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Підпис лікаря \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Приложение 3**

|  |
| --- |
| Код за ЗКУД  Код за ЗКПО |
| МОЗ України |  | Медична документація Форма №215/0  Затверджена наказом МОЗ України 04.01.2001 р. №1 |
|  |  |

**ЦИТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ №\_\_\_**

**«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р.**

Прізвище, ім'я, по батькові\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Вік \_\_\_\_\_\_\_Заклад\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Відділення \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Медична карта\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Характеристика ОМЦ (оваріально-менструального циклу)**

Тривалість\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_День циклу \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Клімакс\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Менопауза-тривалісгь \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Аменорея-І-II\_\_\_\_\_Вагітність (термін)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Профогляд, обстеження:**

Первинне, повторне (підкреслити)

**Клінічний діагноз: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Лікар \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Матеріал отримано: (підкреслити)**

із вагіни

із поверхні шийки матки

із цервікального каналу

із порожнини матки

із уретри

**Якість матеріалу: (підкреслити)**

клітинний матеріал мізерний

клітинний матеріал відсутній

**ЦИТОМОРФОЛОГІЧНИЙ ВИСНОВОК:**

**Тип I. Цитограма без особливостей**

**Тип П. Загальний тип мазка**

**Флора -** паличкова, кокова, змішана мізерна, помірна, значна

**Виявлені: (підкреслити)** трихомонади

елементи дріжджоподібного гриба

диплококи поза-і внутрішньоклітинне

включення, які нагадують колонії хламіщй

"ключові" клітини

зміни, характерні для Papilloma virus– інфекції

зміни, характерні для Herpes virus- інфекції

елементи хронічного запалення

**Тип Ш. Дисплазія плоского епітелію**

слабка, помірна, тяжка

**Дисплазія циліндричного епітелію**

слабка, помірна, тяжка

**Зміні залозового епітелію ендометрію, які характерні для:**

залозової гіперплазії, атипової залозової гіперплазії

**Тип IV. Підозра на рак**

**Тип V. Рак.**

**Цитограма не суперечить клінічному діагнозу.**

«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ р. **Прізвище І.П.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

(дата видачі аналізу)

**Приложение 4**

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки», 2014р.

**Класифікація раку шийки матки за системою TNМ**

Т - первинна пухлина

Tis - преінвазивний рак (carcinoma in situ);

Т1 - рак в межах шийки матки;

Т1а - мікроінвазивна карцинома - інвазія до 3 мм;

Т1в - інвазивна карцинома;

Т2 - поширення раку за межі шийки матки, але він не досягає стінок тазу, та (або)

проростає стінки піхви верхньої третини, та (або) переходить на тіло матки;

Т2а - ракова інфальтрація лише в верхню третину піхви або матку;

Т2в - ракова інфільтрація в параметрії, але не до стінок тазу;

Т3 - ракова інфільтрація розповсюджена і на нижню третину піхви та (або) на

параметрії аж до стінок тазу;

Т3а - ракова інфільтрація майже всієї піхви;

Т3в - ракова інфільтрація в параметріях до стінок тазу, або відсутня функція нирки через стиснення сечоводу інфільтрацією, або гідронефроз;

Т4 - раковий процес, що вийшов за межі малого тазу, інфільтрує слизову сечового міхура, або прямої кишки.

N - регіонарні лімфатичні вузли тазу

NO - метастази в регіонарних лімфовузлах не виявляються;

N1 - метастази в регіонарних лімфовузлах виявляються;

N2 - пальпуються фіксовані, щільні лімфовузли на стінках малого тазу, але є

вільний простір між ними і пухлиною;

NX - оцінити стан лімфовузлів не вдається.

М - віддалені метастази

МО - ознак метастазів немає;

М1 - виявляються віддалені метастази (в пахових та поперекових лімфатичних вузлах);

МХ - недостатньо ознак для підтвердження віддалених метастазів.

**Приложение 5**

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки», 2014р.

**Система класифікації РШМ FIGO, 2006 рік**

0 - Карцинома in situ (преінвазивна карцинома)

I - Карцинома шийки матки обмежена маткою (поширення на тіло потрібно ігнорувати)

ІА - Інвазивна карцинома діагностовано тільки мікроскопічно. Всі макроскопічно видимі ураження –навіть з поверхневою інвазією – це стадія IB

ІА1 - Інвазія в строму не більше 3,0 мм в глибину і 7,0 мм або менше горизонтальне поширення

ІА2 - Інвазія в строму більше 3,0 мм, але не більше 5,0 мм в глибину і горизонтальним поширенням 7,0 мм або менше ІВ. Клінічно видиме ураження обмежене шийкою матки або мікроскопічні ураження більше IA2

ІВ1 Клінічно видиме ураження 4,0 см або менше внайбільшому вимірі

ІВ2 Клінічно видиме ураження більше 4,0 см в найбільшому вимірі

ІІ Пухлина поширена поза матку, але не на стінки таза або нижньої третини піхви

ІІА Без ураження параметрію

ІІВ З ураженням параметрію

ІІІ Пухлина поширюється на стінку таза і/або уражає нижню третину піхви та/ або спричиняє гідронефроз або нефункціонування нирки

ІІІА Пухлина уражає нижню третину піхви без поширення в стінку таза

ІІІВ Пухлина поширюється на стінку тазу та/або спричиняє гідронефроз або не функціонування нирки

IV Пухлина проростає в слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки і/або виходить за межі малого тазу

IVA Пухлина проростає в слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки

IVB Пухлина поширюється за межі малого таза

**Приложение 6**

**ПРЕПАРАТЫ ЦИТОКИНОВ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группа** | **Подгруппа** | **Торговое название** | **Состав** |
| Интерфероны | Природные | Ƴ-интерферон | ИНФ человеческий лейкоциттарный |
| Лейкинферон | Α-ИНФ человеческий лейкоциттарный |
| Рекомбинантные | Реаферон | Рекомбинантный ИНФ α-2а |
| Роферон А | Рекомбинантный ИНФ α-2b |
| Инторон А | Рекомбинантный ИНФ α-2c |
| Кипферон | Сммесь комплексного иммуноглобулинового препарата и человеческого рекомбинантного ИНФ α-2 |
| Виферон |
| Лаферон |
| Индукторы интерферона | **Синтетические соединения**   1. низкомолекулярные) | | |
| Флуорены | Амиксин, Лавомакс | Тиролон |
| акридоны | Циклоферон, | Метилглютамина акридонаценат |
| Неовир | Оксодигидроакридинилацетат натрия |
| 1. полимеры | Кагоцел  Полудан | Высокомолекулярное соединение на основе Na-соли карбоксиметил-целлюлозы и природного полифенола |
| **Природные соединения** | | |
| 1.низкомолекулярные полифенолы | Мегосин | Производное госсипола |
| 2. полимеры | Ридосин | Натрия рибонуклеат |
| Прочие |  | Аффинолейкин | Аффинолейкин |

1. **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.**
2. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. Перевод с немецкого.- М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 288 с.
3. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. - М.: Медицина, 1986. — 157 с.
4. ДОДАТОК до наказу МОЗ України № 236 від 02.04.2014 РАК ШИЙКИ МАТКИ (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах).
5. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы /Под ред. Проф. Прилепской В.Н.: М: Медпресс, 2000. - 432 с.
6. Коханевич Е. В., Ганина К. П., Суменко В. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. -Киев: Вища школа, 1997. — 79 с.
7. Краснопольский В. И., Радзинский В. Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н. И. Патология влагалища и шейки матки. М.: Медицина, 1999. — 270 с.
8. Майкл Баггиш. Кольпоскопия. Атлас-справочник – Пер. с англ. – М., «Практика», 2008. – 340 с.
9. Наказ Міністерства охорони здоров’я України № 236 від 02.04.2014р. «УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ДИСПЛАЗІЯ ШИЙКИ МАТКИ. РАК ШИЙКИ МАТКИ».
10. Наказ МОЗ України № 10 від 22.01.1996 «Про створення Національного канцер-реєстру України».
11. Наказ МОЗ України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм Первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
12. Наказ МОЗ України № 33 від 23.02.2000 «Про штатні нормативи та Типові штати закладів охорони здоров’я».
13. Наказ МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров’я України»
14. Патология влагалища и шейки матки (под ред. В.И.Краснопольского), М., Медицина, 1997 г. - 270 с.
15. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР, 2011. – 232 с.
16. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии" под редакцией В.И. Кулакова, В.Н.Прилепской, В.Е. Радзинского, 2007.
17. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. - Минск: Вышэйшая школа. - 2000. - 368 с.
18. Шабалова И.П.. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. - Москва, 2001 г.
19. Grace A, Troost S, Thornhill M, Kay E, Leader M. Comparative study: conventional cervical and thinprep Pap tests in routine clinical setting// Cytopatology.- 2002. –v.13(4). – p. 200-205.
20. Lee K., Ashfaq R., Birdsong G., et.al. Сomparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening// Obstet Gynecol. -1997 .-v.90. – p.278-284.
21. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer’screening: a multi-centre study// Br J Cancer. – 2001. – v. 84. – p. 360-366.
22. Payne N, Chilcott J, mcgoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening. A report by the School of Health and Related Research, the University of Sheffield. January 2000.
23. Wang T., Chen H., Yang Y., Tsou M. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology// J. Formos Med Assoc. - 1999 .-v.98. – p.500-505.