

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть  
13 ноября 2008 г.  
Регистрационный № 078-0708

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ (ЦИН), ИНФЕКЦИЕЙ  
ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИИ ЦИН**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Витебский государственный  
медицинский университет»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Ю.В. Крылов, д-р мед. наук, проф.  
С.Н. Занько, канд. мед. наук, доц. Д.М. Семенов, О.В. Лесничая

Витебск 2008

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь между папилломавирусной инфекцией и предопухолевыми заболеваниями шейки матки. Хроническая папилломавирусная инфекция с ее типами высокого риска является необходимой частью для создания предопухолевого и злокачественного фенотипа.

Основным высокочувствительным методом диагностики вируса папилломы человека (ВПЧ) в настоящее время является полимеразная цепная реакция (ПЦР), однако этот метод достаточно дорогостоящий, поэтому используется избирательно.

Диагностика папилломавирусной инфекции гениталий, основанная на комбинации двух классических методов (цитологического и гистологического) позволяет существенно увеличить эффективность скрининга рака шейки матки.

Существует реальная возможность для снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки путем улучшения качества гистологической диагностики и своевременного выявления некоторых прогностических критериев при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (увеличение митотической активности, патологические митозы, наличие и степень выраженности койлоцитоза).

Настоящая инструкция разработана для патоморфологов, акушеров-гинекологов, онкологов, венерологов.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

- цитощетки;
- предметные стекла (1 мазок на 1 стекло);
- пулевые щипцы;
- зажим Микулича;
- скальпель;
- кольпоскоп;
- 3% раствор уксусной кислоты;
- раствор Люголя;
- микропробирки «Эппендорф»;
- настольный бокс с бактерицидной лампой;
- термос для микропробирок на 25–1000 °С;
- микроцентрифуга до 12–16 тыс. об/мин;
- центрифуга/вортекс;
- амплификатор;
- камера для горизонтального электрофореза в агарозном геле;
- источник постоянного тока (100, 150 Вт);
- ультрафиолетовый трансиллюминатор;
- электроплитка или микроволновая печь для плавления агарозы;
- холодильник на 2–8 °С с морозильной камерой;
- набор автоматических пипеток переменного объема;

- 10% раствор формалина;
- микротом;
- батарея реактивов для фиксации, проводки, депарафинации и окраски приготовленного из биоптата гистологического среза гематоксилином-эозином;
- бинокулярный микроскоп с объективом ×40.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Обследование женщин с инфекцией половых путей для выявления и определения риска прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

**I этап** — взятие мазков из шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования.

Забор мазков для цитологического исследования осуществляется с поверхности эндо- и экзоцервикса шейки матки с помощью цитощетки по стандартной методике.

Необходимо соблюдать следующие условия: стекло должно быть чистое, сухое, обезжиренное; мазок необходимо тонко распределить по всей поверхности стекла; после подсушивания на воздухе фиксировать мазок спирт-эфиром (50 на 50%) или этиловым спиртом.

**II этап** — кольпоскопия (простая, расширенная). Проводится при цитологических аномальных признаках типа LSIL (цервикальные интраэпителиальные поражения низкой степени или признаки ВПЧ инфекции и CIN I) или ASCUS (атипические клетки плоского эпителия неопределенной значимости, включая воспаление).

Для визуального исследования шейки матки, влагалища и наружных половых органов используется общепринятая в клинической практике расширенная кольпоскопия. Она включает осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении микроскопа в 7–30 раз и применении некоторых эпителиальных тестов (проба с 3% раствором уксусной кислоты, проба с раствором Люголя), при которых оценивается реакция тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Оценка кольпоскопической картины производится согласно международной классификации кольпоскопических терминов, принятой на 7-м Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990) и пересмотренной на очередном конгрессе в 2003 г. Согласно данной классификации определяется 5 классов кольпоскопических картин: нормальная, аномальная, неясная (неудовлетворительная кольпоскопия), подозрительная в отношении рака и смешанная (разная).

**Сосудистые тесты предусматривают:**

1. Проба с раствором 3–5% уксусной кислоты. Уксусная кислота удаляет поверхностную слизь и делает более выраженными атипичные участки на поверхности эпителия. В результате временной коагуляции белков и межклеточной дегидратации происходит набухание клеток, сокращение подэпителиальных сосудов, анемизация тканей, изменяется цвет. Проба позволяет дифференцировать плоский эпителий от цилиндрического, выявить метапластический или атипичный эпителий.

2. Проба с раствором Люголя (проба Шиллера). Классический раствор Люголя содержит 1 г йода, 2–4 г калия йода, 300 г дистиллированной воды. Под действием раствора окрашиваются клетки поверхностного слоя, богатые гликогеном, который соединяется с йодом и дает в результате темно-коричневый цвет. Измененная ткань окрашивается раствором Люголя по-разному в зависимости от вида поражения, степени кератинизации тканей.

**III этап** — прицельное цитологическое исследование, прицельная ножевая биопсия, выскабливание слизистой оболочки цервикального канала.

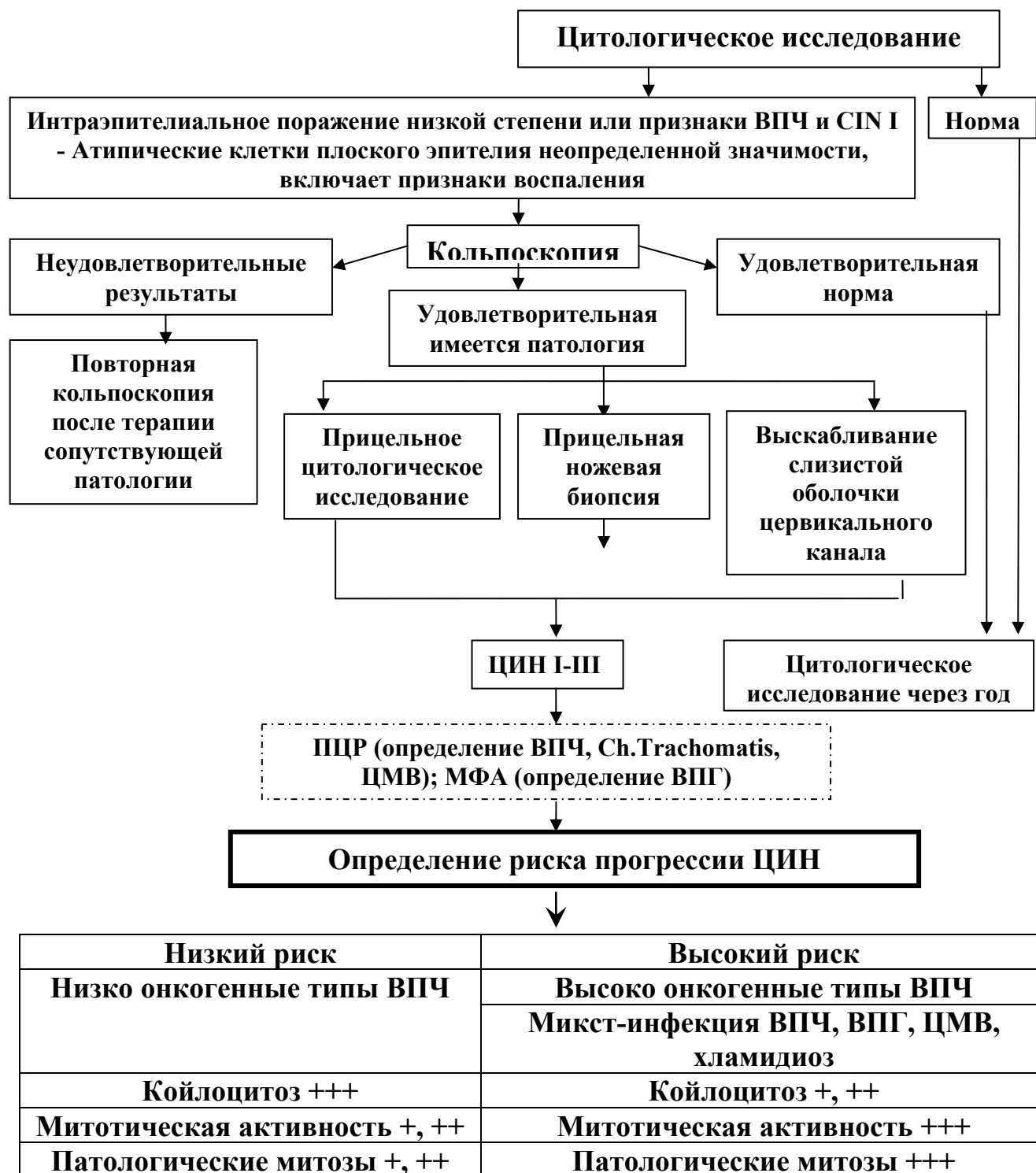
При выполнении биопсии необходимо соблюдать следующие правила:

- биопсия осуществляется под контролем кольпоскопа из наиболее измененного участка;
- кусочек ткани должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму с захватом участка визуально нормальной ткани;
- материал должен фиксироваться в максимально короткие сроки после процедуры до его высыхания.

Биопсия должна производиться с помощью биопсийных щипцов или скальпеля. При взятии биопсии нельзя использовать конхотом, так как при этом деформируется эпителий, отсутствуют или в недостаточном количестве представлены подлежащие ткани.

Если патологическое образование на шейке матки распространяется внутрь цервикального канала или результаты цитологического исследования из канала свидетельствовали о ВПЧ инфекции или ЦИН, дополнительно производится диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала.

**IV этап** — определение риска прогрессии ЦИН по гистологическому заключению, полученному после исследования биоптата шейки матки, выявление ВПГ и ВПЧ морфологически и методом флуоресцирующих антител (МФА) (рисунок).



**Рис. Алгоритм диагностики с определением риска прогрессии ЦИН**

Приведенная схема позволяет с минимальными затратами обнаружить ВПЧ и ВПГ при ЦИН шейки матки и определить риск прогрессии предракового состояния, что способствует более правильному выбору метода лечения поражения многослойного плоского эпителия шейки матки.

Диагноз ЦИН базируется на следующих морфологических критериях: увеличение размера и изменение формы ядра, повышение интенсивности ядерной окраски, ядерный полиморфизм, увеличение количества митозов,

наличие атипичных митозов, нарушение или отсутствие созревания. При ЦИН I недифференцированные (атипические) клетки занимают до 1/3 толщины многослойного плоского эпителия, начиная от базальной мембраны. При ЦИН II атипические клетки занимают 1/2 толщины эпителия, при ЦИН III почти вся толщина эпителия представлена недифференцированными клетками с гиперхромными атипичными ядрами и полиморфизмом клеточных элементов.

Оценка выраженности признаков при наблюдении за пациентами проводится полуколичественным методом [+ , ++ , +++]. Митотическая активность определяется по количеству фигур митоза на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) с большим увеличением (x400). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивается как [+], > 10 и < 20 как [++] и > 20 как [+++]. Количество койлоцитов (на 10 репрезентативных полей зрения) < 100 оценивается как [+], 100–200 как [++] и > 200 как [+++]. Частота патологических митозов выражается в % к общему числу учтенных митозов: < 10% — [+], > 10 и < 30% — [++], 30% и более — [+++]. Слабовыраженный хронический цервицит оценивается как [+], умеренно выраженный — [++], выраженный — [+++].

**V этап** — взятие материала из цервикального канала шейки матки для выполнения ПЦР с целью определения высоко онкогенных типов ВПЧ, хламидиоза, ЦМВ.

Патоморфологическое заключение, полученное после взятия прицельной ножевой биопсии шейки матки, дает возможность определить риск прогрессии ЦИН и выбрать наиболее приемлемый метод лечения.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Осложнений и противопоказаний предлагаемый метод диагностики предраковых заболеваний шейки матки не имеет.