



Библиотека
врача-специалиста

Цитология
Гинекология

Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова

Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 2

Профилактика рака шейки матки

2.1. ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ

Комплекс профилактических мер, направленных на снижение заболеваемости РШМ, принято разделять на два блока: первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика включает меры, предотвращающие заболевание раком и заражение ВПЧ (образовательные программы среди населения, медицинских работников и вакцинация):

- искоренение факторов риска инфекции; отказ от курения и других вредных привычек;
- внедрение лицензированных профилактических вакцин;
- пропаганда барьерной контрацепции.

К вторичной профилактике относят совокупность мер, направленных на устранение или ослабление уже возникшего патологического процесса и предупреждение на этой основе развития более тяжелых и прогностически неблагоприятных форм. Это означает, что вторичная профилактика призвана остановить течение болезни на ранней стадии. Основным направлением в борьбе с РШМ является широкое внедрение скрининговых программ в группах риска. Скрининг — массовое обследование населения с целью выявления лиц с наличием определенного заболевания при отсутствии клинических симптомов. Главная задача скри-

нинга — это формирование групп риска, имеющих наибольшую вероятность заболеть и подлежащих диагностическим исследованиям с целью отбора лиц, действительно являющихся носителями рака. **Цель скрининга — раннее активное выявление и лечение бессимптомного рака. Необходимо четко отличать скрининг от ранней диагностики, т.е. выявления заболевания у больных, которые сами обратились к врачу. Строго говоря, скрининг не является диагностической процедурой, скорее это профилактическое мероприятие.**

Программа скрининга для обнаружения РШМ должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и недорогой. Цитологический метод довольно давно рекомендован ВОЗ для широкого применения в скрининговых программах (если позволяют финансовые ресурсы страны), он является одним из наиболее успешных в плане уменьшения частоты диагноза РШМ. Скрининговое исследование, направленное на доклиническое обнаружение патологии, является профилактическим, вместе с тем оно обеспечивает раннюю диагностику дисплазий (предрака) и рака.

Родоначалником скрининга в гинекологии принято считать Папаниколау, предложившего использовать разработанную им методику цитологического исследования мазков с ШМ для ранней диагностики рака.

Массовое исследование мазков, дополненное в зависимости от цитологического заключения гистологическим исследованием, до настоящего времени составляет основу скрининга РШМ.

Пригодность теста для исследования в скрининге определяется его способностью отличать больных от «здоровых» и оценивается показателями чувствительности и специфичности. **Чувствительность** — это способность теста выявлять заболевание; **специфичность** характеризует способность теста выявлять лиц, не имеющих болезни.

Чувствительность ЦИ, безусловно, является весьма важным фактором эффективности скрининга РШМ. По данным различных исследователей, она составляет от 60 до 83%. В 70–90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является некачественный забор материала для ЦИ, и лишь в 10–30% они являются следствием ошибок цитолога.

Главные условия проведения популяционного скрининга были сформулированы экспертами ВОЗ в 1968 г. и могут быть представлены следующим образом.

- Заболевание, являющееся предметом скрининга, должно быть важной проблемой здравоохранения, т.е. встречаться часто и/или быть достаточно тяжелым.

- Заболевание должно иметь надежно распознаваемую предклиническую фазу. Иными словами, естественное течение болезни должно давать «временное окно» для проведения скрининга, т.е. период, в течение которого заболевание может быть диагностировано на ранней стадии, прежде чем появятся клинические симптомы. Для обеспечения эффективности скрининга интервал между очередными обследованиями должен быть существенно короче длительности предклинической фазы.
- Должно существовать эффективное лечение выявленного заболевания, т.е. лечение должно быть способно влиять на показатели смертности от рака.
- Лечение, начатое в доклинической (ранней) стадии, должно быть более эффективным, чем лечение, предпринятое позже. Если раннее лечение не имеет преимуществ перед лечением, начатым при наличии выраженной клинической симптоматики, проведение скрининга не может считаться оправданным как с точки зрения экономических затрат, так и в связи с возможными побочными эффектами.
- Тест, используемый для скрининга, должен быть точным, приемлемым для обследования большого по численности контингента (популяции), достаточно простым в осуществлении, безопасным и относительно недорогим.
- Должна быть избрана адекватная задачам стратегия скрининга, предусматривающая правильный выбор возрастных границ обследуемого контингента и выбор соответствующего конкретному заболеванию межскринингового интервала.
- Рекомендации по скринингу должны иметь серьезное научное (обычно — результаты рандомизированных клинических исследований) и экономическое обоснование.
- Программы скрининга должны быть способны обеспечить высокий уровень охвата подлежащей обследованию популяции.
- Программы скрининга должны соответствовать особенностям конкретных географических регионов, принимая в расчет имеющиеся ресурсы для полноценного обследования, диагностики и лечения.
- Программы скрининга должны быть способны оперативно реагировать на запросы пациентов и организаторов обследования.
- При получении положительного результата программа скрининга должна гарантировать немедленное проведение углубленного обследования и лечения в полном объеме.
- Программы скрининга должны быть эффективны экономически.

- Программы скрининга подлежат постоянному контролю и систематической оценке.

Наши исследования в период 1991–1999 гг. (ежегодно обследовано от 11 300 до 33 400 женщин) показали, что в первые годы (1991–1992) частота выявления рака составила от 0,18 до 0,45% (рис. 2.1). При ежегодном обследовании того же контингента этот показатель к 1999 г. составил 0,04%.

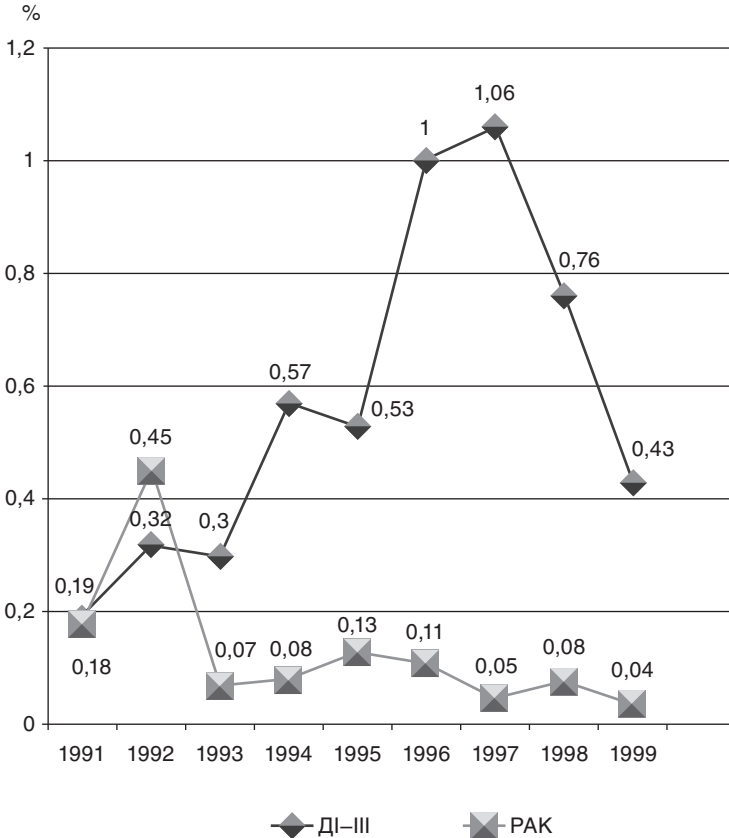


Рис. 2.1. Динамика выявления предраковых и раковых процессов за 1991–1999 гг.

Динамика выявления дисплазий, наоборот, показала тенденцию к повышению до 1,06% в 1997 г.; 0,43% в 1999 г. по сравнению с 1991 г., где показатель был 0,19%.

Эти данные свидетельствуют о том, что ежегодные осмотры достаточно эффективны: частота выявленных форм рака снизилась примерно в 10 раз. Значительное повышение числа дисплазий в это же время показывает, что эффект профилактики — в выявлении предрака и своевременном лечении.

Интерес представляют данные, полученные в этом же исследовании, о динамике выявления воспалительных процессов. За все время исследования количество (и соответственно процент) женщин, страдающих воспалительными заболеваниями, неуклонно возрастало с 14% в 1991 г. до 51,3% в 1999 г.

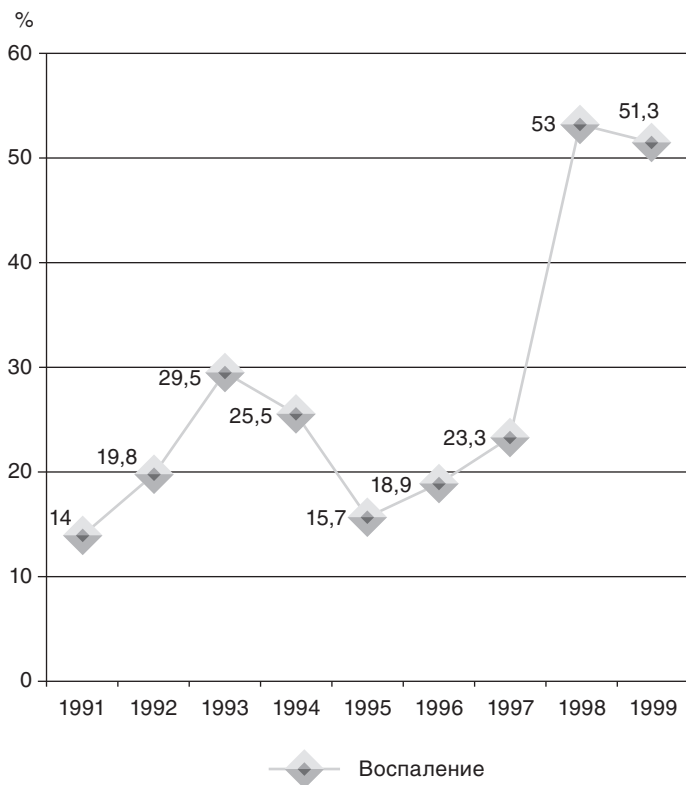


Рис. 2.2. Динамика выявления воспалительного процесса за 1991–1999 гг.

Этот факт заслуживает внимания при планировании скрининговых программ. В настоящее время обследование больших контингентов женщин в Москве показывает, что воспалительный процесс выявляется у 70–80% пациенток.

Мы хотим подчеркнуть, что на последних сроках нашего исследования существенно изменился контингент обследованных женщин. Даже если у этих пациенток не обнаружены признаки предраковых и раковых поражений, их нельзя отнести к здоровым. Известно, что ВПЧ является не единственной причиной возникновения рака, другие инфекции могут играть роль кофактора в развитии злокачественной опухоли ШМ. Кроме того, воспалительный процесс может маскировать диспластические изменения в клетках плоского и цилиндрического эпителия, тем самым обуславливать повышение количества неточных заключений (как ложноотрицательных, так и ложноположительных).

Выявление и лечение урогенитальных инфекций может быть весьма важным в оздоровлении женского населения и профилактике рака.

2.2. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Цервикальный скрининг эффективно снижает заболеваемость РШМ в масштабах страны только в том случае, если он правильным образом организован. Это значит, что он должен базироваться на популяционном регистре, охватывать большинство уязвимых представителей населения и включать активный вызов пациенток на обследование. Во многих развитых странах скрининг — спланированная государственная программа.

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин старше 18 лет с проведением цитологического исследования мазков из ШМ и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и контроля над ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга. Сокращение количества профилактических осмотров из-за недостаточного финансирования, закрытие ряда смотровых кабинетов в последнее время значительно усугубили ситуацию.

В Российской Федерации существует цитологический скрининг, который можно назвать оппортунистическим («при возможности»). Чаще всего взятие материала с ШМ на Пап-тест осуществляют в случае, когда женщина обратилась к гинекологу по другому поводу; отсутствие

широкой информированности населения обуславливает несознательное отношение к сохранению своего здоровья. Между тем этот метод диагностики в России доступен бесплатно по месту жительства женщины, что следует расценивать как огромное достижение отечественной системы здравоохранения. Однако только в некоторых регионах страны (в зависимости от районных программ) участковые гинекологи активно вызывают женщин на осмотр, что обеспечивает широкую вовлеченность населения в скрининг. В действительности же регулярное цитологическое обследование проходят только 25–30% женского населения, что, естественно, мало влияет на общие показатели заболеваемости и смертности по стране. Нужно отметить, что для того чтобы пациентка регулярно приходила на прием, важны ее взаимоотношения с врачом — ему следует настойчиво рекомендовать женщине регулярные осмотры ШМ и назначать срок следующего визита.

Многие авторы сообщают о более высокой эффективности организованного скрининга по сравнению с неорганизованным. Проблема увеличения охвата скринингом женского населения решается с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование или звонят по телефону. Такие меры способствуют увеличению охвата скринингом женщин почти вдвое, или более чем в 3 раза увеличивается количество выявленных атипических изменений эпителия ШМ при ЦИ.

В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизились. Особенно показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29–59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100%, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80%, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок, на 50 и 34% соответственно. В Дании приблизительно 40% населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25%. В то же время в Норвегии, где только 5% населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10%.

Перспективы повышения эффективности профилактики связывают также с внедрением новых технологий [жидкостная цитология (ЖЦ), ВПЧ-тестирование, компьютерная диагностика]. ВПЧ-тест доступен не во всех регионах — его оплачивают либо страховые компании, либо сами пациентки. Включение ВПЧ-теста в широкомасштабный скрининг

в качестве дополнения к Пап-тесту или возможного замещения последнего — предмет дискуссии во многих странах, поскольку он значительно повышает стоимость скрининга. В нашей стране также предприняты попытки внедрения ВПЧ-теста в качестве пилотных проектов.

Организованный цитологический скрининг — проверенный способ, доказавший свою эффективность в профилактике инвазивного РШМ. Для политики скрининга характерны несколько параметров, определяющих стоимость и эффективность программы. Немаловажны вопросы периодичности обследований, возраста начала и окончания цервикального скрининга. Политика скрининга РШМ и организация существующих программ в настоящее время в странах мира и Европы неодинаковы. Возраст начала скрининга варьирует от 15 до 35 лет, скрининговый интервал — от 1 до 5 лет, когда в течение жизни женщина сдает от 6 до 50 и более мазков. Существующие на сегодняшний день в России нормативные документы не дают однозначных ответов на вопрос о времени начала скрининга РШМ и целесообразном интервале между тестами.

Возраст начала скрининга

Многие вопросы структуры скрининга активно обсуждаются и изучаются ввиду неоднозначности разных точек зрения и специфики конкретной страны. Заманчиво начинать скрининговые обследования сразу после начала половой жизни, чтобы полностью ликвидировать вероятность развития РШМ, но, кроме высокой стоимости, такие программы имеют и другие тормозящие факторы. Так, данные недавно опубликованных исследований свидетельствуют, что скрининг в возрасте ранее 21–25 лет может принести больше вреда, чем пользы. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, РШМ у женщин до 25 лет обнаруживают редко, а до 21 года крайне редко (0,1% всех случаев), тогда как частота цитологических изменений, обусловленных транзитной ВПЧ-инфекцией, напротив, высока. Большинство поражений низкой степени (LSIL) у молодых женщин спонтанно регрессирует, и вирус самоэлиминируется без медицинского вмешательства. Очевидно, что в этой ситуации ранний скрининг может привести к ненужным инвазивным процедурам и лечению, что чревато негативным влиянием на последующие беременности и повышением риска осложнений после медицинского вмешательства. Между тем CIN III, являющаяся наиболее опасной стадией интраэпителиальной неоплазии по развитию рака, выявляют в возрасте до 25 лет довольно редко. Кроме того, трансформация в рак нередко занимает десятилетие, что позволяет без риска для здоровья женщины диагностировать и лечить заболевание в более

старшем возрасте. Другие авторы, напротив, отмечают факт роста частоты заболевания в молодом возрасте. В результате длительных дискуссий и анализа научных данных большинство стран приняли решение начинать скрининг в 25–30 лет, что сегодня представляется оптимальным с клинико-экономических позиций.

Интервалы скрининга

Проведение организационных мероприятий, определение популяции женщин, подлежащих обследованию, замена ежегодных скринингов на скрининг 1 раз в 3 года позволило бы значительно увеличить охват скринингом женщин, более рационально использовать имеющиеся ограниченные ресурсы и значительно увеличить эффективность цитологического скрининга РШМ.

Следует отметить, что увеличение охвата скринингом женского населения имеет приоритетное значение по сравнению с частотой его проведения. Это связано с биологическими особенностями развития РШМ. Известно, что дисплазия эпителия ШМ может перейти в преинвазивный рак в среднем через 5–8 лет, микроинвазивный рак может развиваться еще через 7–10 лет, а клинический рак — через 10–15 лет. Поэтому увеличение межскрининговых интервалов до определенных пределов не приводит к уменьшению эффективности цитологического скрининга. По расчетам специалистов, эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 и 2 года. Если заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастает в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2%. Вопрос о периодичности скрининга должен решаться в связи с рациональным размещением имеющихся ограниченных ресурсов и их наиболее эффективным использованием. ВОЗ рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35–40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или 5 лет для всех женщин 35–55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25–65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах — каждые 3 года. Учитывая эти данные, становится понятным, что в нашей стране интеграция цитологического скрининга РШМ в систему ежегодных профилактических осмотров населения была наиболее простым решением, но привела к более затратной и неэффективной модели скрининга.

В соответствии с европейскими рекомендациями скрининг с интервалами в 3–5 лет допустим для женщин с нормальными цитологически-

ми данными, а более короткий интервал нецелесообразен, поскольку экономические затраты возрастают, а эффективность выявления РШМ почти не увеличивается.

В некоторых странах скрининг у женщин до 50 лет осуществляют с трехлетним, а после 50 лет — с пятилетним интервалом, что в определенной мере оправданно, так как в позднем возрасте развитие неопластических процессов происходит медленнее, чем у более молодых женщин.

Возраст окончания скрининга

Верхний возрастной порог скрининговой программы иногда не отмечают, но во многих программах он обозначен, поскольку признано, что за пределами определенного возраста женщины с регулярным адекватным обследованием и негативными тестами имеют низкий риск заболевания. В большинстве европейских стран верхний возрастной порог скрининга ограничен 60–65 годами. Приказ Минздрава СССР № 1253 от 30 декабря 1976 г. предписывал начинать скрининг в 18 лет, приказ Минздрава России № 50 от 10 февраля 2003 г. — в 30 лет, а приказ Минздрава России № 103 от 2002 г. о целевой диспансеризации в Москве — в 35 лет. Фактически в России проводят оппортунистический (добровольный и/или случайный) скрининг, в котором участвует не более 30% женского населения, а межскрининговый интервал варьирует от одного года до пяти лет и более. В Московской программе диспансеризации возраст цервикального скрининга ограничен 35–69 годами. Таким образом, проблемы стандартизации скрининговых программ, контроля за надлежащим выполнением цитологических исследований, регистрации, а также недостаточного обеспечения ресурсами на сегодняшний день весьма актуальны.

Тестирование на вирус папилломы человека в скрининге

В ряде систематических обзоров и метаанализов было показано, что тест на ВПЧ обладает более высокой чувствительностью для обнаружения CIN высокой степени, чем ЦИ.

В рандомизированном испытании в Монреале и Сент-Джонсе (Канада) сравнили ВПЧ-тест с Пап-тестом для диагностики HSIL. Чувствительность ВПЧ-теста при CIN II–III составила 94,6%, тогда как чувствительность Пап-теста — 55,4%, специфичность — 94,1% для ВПЧ-теста и 96,8% для Пап-теста. Чувствительность обоих тестов при совместном применении показала 100%, а специфичность — 92,5%. По сравнению с Пап-тестом ВПЧ-тест имеет большую чувствительность по выявлению CIN II–III. При этом не учитывается качество забора

материала, которое не зависит от цитолога и квалификации последнего. Иначе говоря, Пап-тест достаточно субъективный, в то время как ВПЧ-тест нельзя отнести к таковым.

ВПЧ-тест целесообразно применять в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с ЦИ или в качестве самостоятельного теста (особенно в тех странах, где плохо организованы программы цитологического скрининга); в случае неопределенного результата ЦИ (а в России — также и КИ); для мониторинга после терапии цервикальных поражений высокой степени (CIN II–III) и микроинвазивного РШМ.

Автоматизация, снижение стоимости и улучшение показателей специфичности — вот главные задачи на пути совершенствования ВПЧ-тестирования. Очевидно, что в скрининговых программах можно использовать только стандартизованные тесты, прошедшие широкую клиническую апробацию и удовлетворяющие определенным требованиям чувствительности, специфичности и воспроизводимости.

Комбинированный тест (co-testing)

В некоторых странах всем женщинам после 30 лет в рамках скрининга рекомендуют комбинированное тестирование: цитология плюс ВПЧ-тест.

В Соединенных Штатах Америки ВПЧ-тест широко внедрен в скрининг после 30 лет вместе с Пап-тестом и межскрининговый интервал при отрицательном тесте уже расширен до 5 лет. Такой метод скрининга целесообразно осуществлять на базе ЖЦ, так как один взятый образец можно использовать для обоих тестов.

Среди женщин, у которых цитологически обнаружена легкая дисплазия или ASC-US, в 5–10% случаев выявляется более серьезное поражение. Для повышения эффективности диагностики в этой группе целесообразно применение сочетания ЦИ и ВПЧ-теста. При комбинации ВПЧ-теста и ЦИ чувствительность возрастает до 82,1%. В группе женщин с ASC-US частота выявления HSIL увеличивается в 2 раза при положительном ВПЧ-тесте по сравнению с теми, у кого этот тест отрицательный.

Сортировка (триаж) пациенток с неопределенными результатами цитологии

К настоящему времени накоплено много данных, свидетельствующих об эффективности использования теста на ВПЧ при ведении пациенток, у которых при ЦИ выявлены ASC-US. Как правило, женщинам с ASC-US рекомендуют КИ или повторный цитологический тест; во

втором случае при получении такого же результата следует проводить кольпоскопию. В рандомизированных исследованиях было показано, что тест на ВПЧ так же эффективен, как и немедленная кольпоскопия, и превосходит по чувствительности повторное ЦИ. В реальной клинической ситуации тест на ВПЧ у женщин с ASC-US способен выявить практически все случаи CIN II–III; при этом число женщин, направляемых на кольпоскопию, сокращается вдвое. Применение теста на ВПЧ можно также эффективно рекомендовать при неясных результатах кольпоскопии. Нельзя закрывать глаза на то, что в нашей стране сложилась уникальная ситуация, когда кольпоскопию широко используют в качестве скринингового метода диагностики, но в силу низкой специфичности кольпоскопии при ее первичном применении в скрининге отмечают большое число необоснованных биопсий, что делает программу скрининга неэффективной и дорогой. Поэтому при неясной кольпоскопии можно рекомендовать ВПЧ-тест в качестве сортировочного теста (триажа), при негативном результате которого рекомендовано воздержаться от необоснованных биопсий и деструктивных методик лечения. Наши исследования по комплексным ЦИ и КИ показали высокую диагностическую эффективность использования комбинированного теста.

2.3. МЕТОДЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

До недавнего времени Пап-тест был единственным методом для проведения цитологического скрининга. Методика ЦИ при скрининге не отличается от таковой, описанной ранее (ТЦ).

При скрининге осуществляется двухступенчатый просмотр:

I ступень — препараты просматривает медицинский технолог или техник, прошедший специальную подготовку;

II ступень — препараты просматривает врач (диагностическое исследование).

На II ступень направляются препараты:

- с выявленной патологией на I ступени;
- от женщин, находящихся в периоде менопаузы;
- от пациенток с любым клиническим диагнозом.

При обнаружении предраковых состояний CIN (легкой, умеренной и тяжелой дисплазии) и рака на пациентку заводят карточку, а препараты отправляют в архив, где их хранят до востребования или не менее 5 лет.

Дальнейшее обследование и лечение пациентки проводят, занося результаты в эти карточки. Обязательно учитываются результаты гистологического анализа, что само по себе является весьма строгим контролем

качества выполнения ЦИ. Цитогистологические сопоставления играют существенную роль при анализе диагностических ошибок во время ЦИ.

Оставленные в архиве препараты служат основой для морфологической оценки проводимого лечения пациенток при амбулаторном или клиническом наблюдении. Это особенно важно при широко применяемой в настоящее время химио- и/или лучевой терапии (оценка терапевтического патоморфоза).

В настоящее время в нашей стране внедряется высокотехнологичный метод ЖЦ. ЖЦ стали использовать для гинекологических мазков в 1996 г. в Соединенных Штатах Америки для выявления опухолевых и предопухолевых заболеваний ШМ. С тех пор *ЖЦ получила широкое распространение в гинекологическом скрининге.*

ЖЦ с успехом используется в диагностике опухолей других локализаций, особенно высока эффективность цитологической диагностики при совместном использовании ТЦ и ЖЦ.

В табл. 2.1 представлено различие технологий ТЦ и ЖЦ в гинекологии.

Таблица 2.1. Традиционная и жидкостная цитология, сравнение

Этапы исследования	ТЦ	ЖЦ
Забор материала	<i>Специальным инструментом (щеточкой) с экзо- и эндоцервикса</i>	
Обработка и приготовление препарата	<i>Со щеточки мазок наносится на сухое стекло. Фиксация — высушивание на воздухе. Ручная окраска по Паппенгейму</i>	<i>Материал со щеточки помещается в контейнер с консервирующей жидкостью. Фиксация влажная. Автоматическое приготовление и окраска препарата</i>
Микроскопия	<i>По правилам микроскопии цитологических препаратов</i>	

Из табл. 2.1 следует, что различие ТЦ и ЖЦ — только в технологии приготовления препарата. Иными словами, основные различия этих методов — в преаналитическом этапе.

Микроскопический анализ полученного материала не отличается как от общепринятого способа, так и от методики Папаниколау. Само цитологическое исследование, так же как и гистологическое, не претерпело изменений с момента его появления.

При микроскопическом анализе препаратов, приготовленных с помощью ЖЦ, надо учитывать тот факт, что воздействие множества физико-химических факторов [нахождение клеток в жидкости, прижизненная (влажная) фиксация и центрифугирование при весьма высоких оборотах] меняет клеточную структуру и соответственно диагностические морфологические критерии, характерные для определенного вида клеток.

Методы ЖЦ позволяют удалить из препаратов клеточный детрит, эритроциты, элементы воспаления, межклеточное вещество. Значительное снижение или отсутствие фоновых элементов, с одной стороны, позволяет сконцентрировать клетки с признаками атипии в препарате (что позволяет детально рассмотреть особенности морфологии ядра и цитоплазмы), с другой — лишает нас важной диагностической информации.

Клеточность препарата является косвенным, но важным признаком в оценке характера опухолевого процесса, этот признак отсутствует в жидкостных препаратах.

В жидкости и в результате центрифугирования скопления и комплексы складываются в несвойственные им клеточные структуры, характерные для исследуемой ткани. В частности, возникают трудности в дифференциальном диагнозе аденокарциномы и плоскоклеточного рака без ороговения (средней зрелости).

В жидкостных препаратах изменяется характерное расположение клеток (образуются трехмерные структуры) и эпителиально стромальное соотношение. В жидкости клетка стремится занять наименьший объем, а поэтому большинство клеточных элементов имеет округлую или вытянутую форму. Размеры клеток уменьшаются. Может меняться расположение ядра (вместо центрального — эксцентрическое). Цитоплазма может смещаться к периферии клетки, при этом образуя зону просветления вокруг ядра. Эти изменения вызывают трудности в отличии таких клеток от истинных койлоцитов, что, в свою очередь, приводит к значительному повышению числа ложноположительных ответов относительно поражений, характерных для ПВИ.

Меняются и другие цитологические характеристики как в цитоплазме, так и в ядре, а также в клеточных структурах, имеющих большое диагностическое значение.

Здесь мы считаем уместным обратиться к весьма корректному исследованию Н.Н. Волченко с соавт. (2013). Существующие разнообразные приборы для ЖЦ имеют разный принцип работы и разные консервирующие среды. Полученные на них препараты имеют свои морфологические особенности, так как на морфологию клеток влияет то, каким образом и в какую среду взят материал, какой обработке он подвергался и, на конечном этапе, по какой методике фиксировался и окрашивался.

Таким образом, морфологическая интерпретация жидкостных препаратов представляет определенные трудности, так как различные способы приготовления тонкослойных препаратов, многочисленные этапы

обработки материала и разный состав фиксаторов влияют на интенсивность фона, размер и особенности строения клеток и структур, эпителиально-стромальное соотношение, функциональные признаки в клетках.

Наименьшие изменения в процессе приготовления препарата при ЖЦ претерпевают клетки плоского эпителия. Это находит свое объяснение в том, что зрелые клетки плоского эпителия содержат в цитоплазме кератогиалин, который делает цитоплазму плотной и мало поддающейся внешним воздействиям. Структура пикнотического ядра также не изменяется. К клеткам глубоких слоев плоского эпителия и цилиндрическому эпителию это сохранение структуры не относится.

В препаратах разрозненно лежащие клетки железистого эпителия, как правило, уменьшены в размерах, ядра у них сморщенные, и установление принадлежности этих элементов нередко вызывает затруднение.

Вместе с тем в атласе *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes (2015)* убедительно продемонстрировано, что цитологическая картина одного и того же процесса в традиционных и жидкостных препаратах при окраске по Папаниколау существенно различается, так же как и морфологические критерии (рис. 2.3).

Еще большее различие в морфологических критериях мы наблюдаем при окраске по Паппенгейму в ТЦ и окраске по Папаниколау в ЖЦ (рис. 2.4).

Морфологические критерии препаратов ЖЦ в отечественной и зарубежной литературе для одних локализаций описаны плохо, для других не описаны, поэтому даже опытный цитолог в своем заключении должен опираться на традиционный цитологический препарат до тех пор, пока не будет накоплен достаточный опыт.

Нам представляется, что ЖЦ может весьма успешно использоваться при обследовании больших контингентов женщин, т.е. при скрининге, когда централизованные цитологические лаборатории, проводящие анализ полученного материала, находятся вдали от пунктов, где проводится гинекологический осмотр женщин (в том числе и выездными бригадами гинекологов).

В этих случаях в полной мере используются преимущества ЖЦ: достаточно высокая чувствительность выявления клеток с признаками атипии; возможность сохранять материал длительное время — до нескольких месяцев; возможность делать повторные мазки и осуществлять на основе этого образца самые различные высокотехнологичные исследования [полимеразная цепная реакция (ПЦР-тест), иммуноцитохимический анализ и др.].

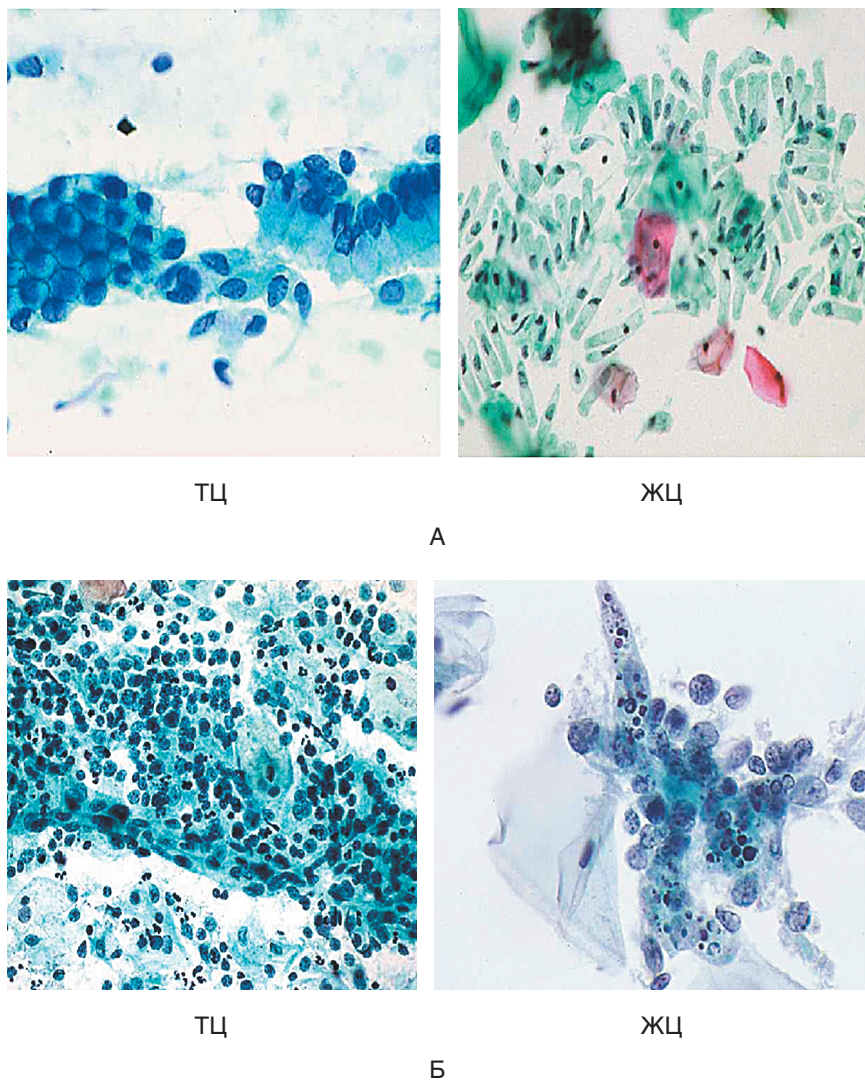


Рис. 2.3. Сравнительная морфология клеток при традиционной и жидкостной цитологии. Окраска по Папаниколау: А — железистый (призматический) эпителий; Б — лимфоцитарный цервицит

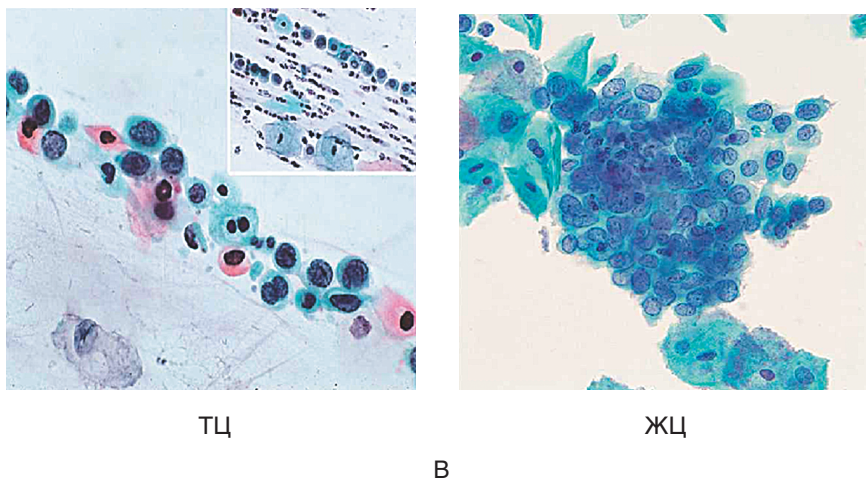


Рис. 2.3 (окончание). Сравнительная морфология клеток при традиционной и жидкостной цитологии. Окраска по Папаниколу: В — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести

Таким образом, при правильной организации использование скринингового метода ЖЦ может привести к положительным результатам в деле снижения заболеваемости и смертности от РШМ.

Непременными условиями достижения высокой эффективности цитологического скрининга с использованием ЖЦ являются углубленное изучение и разработка цитологических морфологических критериев для жидкостных препаратов, а также подготовка специалистов-цитологов и создание стандартных бланков для ЖЦ с учетом диагностических возможностей этого метода.

При создании этого бланка наиболее целесообразно использовать ТБС для скрининга РШМ.

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 как минимум 5 тыс. хорошо визуализируемых клеток плоского эпителия. К обозначению «удовлетворительный» обязательны комментарии цитолога о наличии или отсутствии элементов эндоцервикса или зоны трансформации. Последние

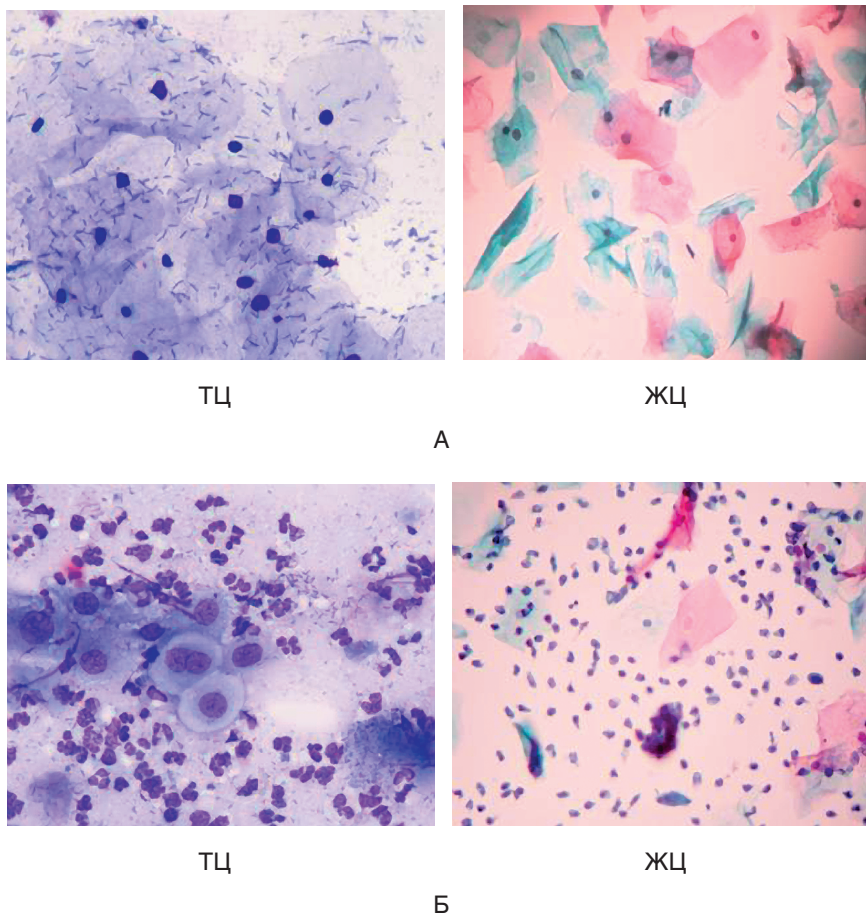
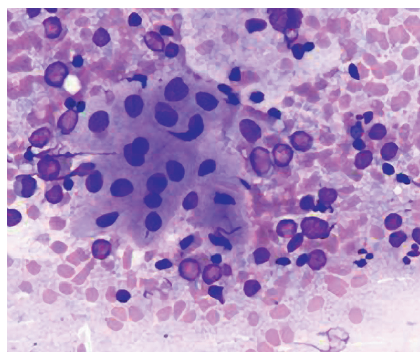
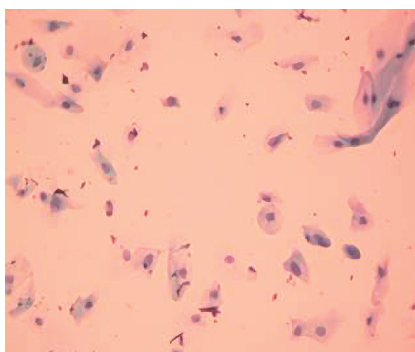


Рис. 2.4. Сравнительная морфология при традиционной (окраска по Пап-пенгейму) и жидкостной цитологии (окраска по Папаниколау): А — поверхностный плоский эпителий; Б — воспалительный процесс

должны быть представлены хорошо сохранными эндоцервикальными или метаплазированными клетками в количестве не менее 10. Не всегда отсутствие эндоцервикальных клеток является критерием для классификации мазка как «неудовлетворительного», в частности если материал из цервикального канала берется не цервикальной 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

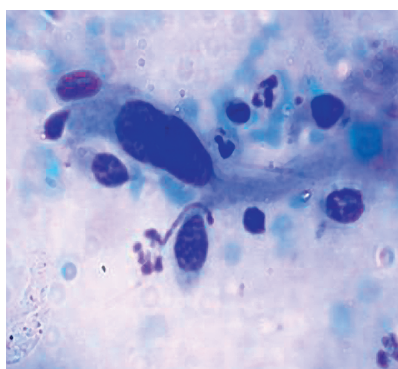


ТЦ

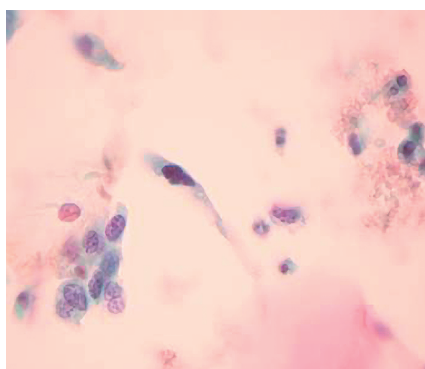


ЖЦ

В



ТЦ



ЖЦ

Г

Рис. 2.4 (окончание). Сравнительная морфология при традиционной (окраска по Паппенгейму) и жидкостной цитологии (окраска по Папаниколу): В — промежуточный эпителий, средние и нижние ряды; Г — плоскоклеточный ороговевающий рак

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:

- негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности;
- 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); трубная метаплазия, типичный паракератоз, гиперкератоз, лимфоцитарный цервицит;
- 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. В рамках скрининга принципиальное значение имеет установление степени риска перехода выявленных изменений в инвазивный рак. Это и определяет тактику ведения пациентки.

Плоскоэпителиальные поражения разделены на 2 следующие группы.

Поражения низкой степени (LSIL) — это морфологическое проявление продуктивной вирусной инфекции, в то время как поражения высокой степени (HSIL) являются следствием трансформирующего действия ВПЧ и носят молекулярно-генетические черты опухолевого процесса.

Объединение в одну категорию (HSIL) 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 полиморфный, сочетанный характер.

Отдельно выделены категории «атипичных клеток плоского эпителия»:

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

В отношении железистых поражений ШМ цитологическое исследование имеет несколько ограниченную специфичность.

Введение в классификацию понятия ASC-US в некотором роде усложнило дифференциальную диагностику повреждений, в то же время не повысило ее точность. Исследования показали, что ASC-US/SIL не имеет строгой корреляции с квалификацией и опытом цитолога. Это положение подтверждает нечеткость этого определения на практике.

К сожалению, ASC-US интерпретируется в разных лабораториях по-разному. Наиболее часто доля подобных мазков составляет не более 5%, в то время как в некоторых лабораториях подобные ответы могут составлять больше 8–10%. В российских лабораториях при ЖЦ доля мазков с оценкой ASC-US составляет до 35–40% (при ТЦ 0,5%).

Считаем необходимым остановиться на обсуждении различия в частоте определения ASC-US за рубежом и в России. Такое большое различие вовсе не свидетельствует о низкой квалификации отечественных цитологов. Это объективная регистрация того, что значительный процент женского населения в Российской Федерации имеет доброкачественные (воспалительные и пролиферативные) процессы. Данная патология требует диагностического исследования, а ЖЦ ориентирована на выявление атипичных клеток. Это еще раз подтверждает, что ЖЦ скрининговая, а не диагностическая процедура.

Зарубежные авторы, говоря о ЖЦ, отмечают, что этот метод сразу же исключил 80% пациенток из необходимости дальнейших диагностических процедур как здоровых. Таким образом в РФ при проведении скрининга с использованием ЖЦ потребуются выполнение дополнительных диагностических процедур не менее чем у 50% обследуемых женщин. При этом следует учесть, что дальнейшие диагностические процедуры существенно удорожают скрининг и неблагоприятно влияют на здоровье женщины.

Очевидно, что анализ частоты заключений ASC-US за рубежом (до 80% здоровых женщин) и в Российской Федерации (20–30% здоровых женщин) осуществлялся на разных контингентах и соответственно сравнение не является корректным.

Все вышеизложенное убеждает нас в том, что при планировании скрининга необходимо неукоснительно следовать рекомендациям ВОЗ (1968).

Более детальное обследование больных с ASC-US с помощью кольпоскопии и прицельной биопсии в 8–10% случаев обнаруживает CIN II–III или инвазивный рак. Более того, цитологические мазки, классифицированные в соответствии с ТБС, недостаточно точно соответствуют гистологическому диагнозу. Так, при последующем гистологическом исследовании менее тяжелое поражение было выявлено у 35%, а более тяжелое — у 31%. Предпринимаются попытки улучшить оценки больных с ASC-US.

В связи с этим высказывается мысль о необходимости ревизии классификационной системы цервикальной цитологии, использовании последней в качестве инструмента скрининга, а не как диагностического теста; разработке новых путей диагностики, которые были бы более эффективны и беспристрастны.

Цитологический метод позволяет получить прекрасные результаты в диагностике инвазивного РШМ, потому что разночтения в интерпретации высоких степеней поражения минимальны. В то же время, поскольку степень цитологической атипии оценивается субъективно, точность диагноза при определении минимальных цитологических изменений оказывается значительно ниже.

При сравнении *ThinPrep-теста*, основанного на ЖЦ с традиционным цитологическим исследованием, получены данные, свидетельствующие о его значительном преимуществе перед традиционным при диагностике LSIL и HSIL. Это преимущество исчезает при оценке ASC-US. При применении компьютерной технологии наблюдался более высокий процент совпадений с гистологическим диагнозом и значительно меньший процент гипердиагностики в случаях CIN I–II по сравнению с традиционным цитологическим методом. Это позволило не подвергать женщин с диагнозом CIN I–II ненужному и агрессивному лечению.

Многими авторами не получено статистически значимой разницы при использовании этих двух методов. В то же время стоимость как *ThinPrep-теста*, так и компьютерной технологии еще очень высока. Кроме того, подобные технологии могут быть внедрены только в достаточно больших лабораториях, где просматривается не менее 200 000 мазков в год. **Поэтому рекомендуется улучшать технику приготовления мазков при рутинном методе, удаляя слизь и разрушенные остатки клеток, что позволяет достичь корреляции с гистологическим диагнозом в 96–100% случаев.**

Мониторинг после терапии CIN II–III. Показано, что положительный тест на ВПЧ может служить ранним и точным индикатором рецидива при контроле терапии CIN II–III и рака. Метаанализ недавних исследований показал, что чувствительность тестирования на ВПЧ для выявления неудач терапии составляет 67–100% (в среднем 94,4%), специфичность колеблется от 44 до 95% (в среднем 75%). В целом же диагностическая точность ВПЧ-теста для предсказания неудач терапии выше, чем у цитологического теста: ВПЧ-тест значительно превосходит цитологический тест по чувствительности и незначительно уступает ему в специфичности.

Во многих странах стандартный алгоритм наблюдения после лечения CIN II–III и РШМ включает цитологические исследования каждые полгода в течение первых двух лет и каждый год в течение последующих 5 лет. В Европейском руководстве по обеспечению качества цервикального скрининга предложен к рассмотрению алгоритм с одновременным применением цитологического теста и ВПЧ-теста. Предполагают, что тестирование будет более надежным, так как тест на ВПЧ обладает большей чувствительностью, чем цитологический метод, а выявление вируса после лечения ассоциировано с риском рецидива болезни. Кроме того, это позволит сократить количество визитов к врачу для женщин с отрицательными результатами обоих тестов.

Российский опыт использования ВПЧ-тестирования в постлечебном мониторинге после эксцизии подтвердил, что ВПЧ-тест через 6 мес при чувствительности 100% и прогностической ценности отрицательного результата 100% сохранил хорошую специфичность (86%), чем значительно превысил аналогичные показатели Пап-теста, чувствительность которого, по данным некоторых авторов, через 6 мес после лечения составляла 64,5% (достаточно субъективный показатель, так как в значительной мере определяется квалификацией цитолога).

Экономические исследования цервикального скрининга

Результаты исследований по оценке экономической эффективности диагностики плоскоклеточных поражений ШМ, которых в отечественной литературе крайне мало, значительно разнятся. В зарубежной литературе данных довольно много. Противоречивые результаты можно объяснить разнообразием программ, значительно влияющих на результаты оценки экономической эффективности. Был проведен ряд исследований, позволяющих выбрать программу скрининга, которая позволит сохранить максимальное количество жизней при минимальной стоимости на сохраненный год жизни.

Одной из первых работ в этой области стала «Разработка модели и оценка экономической эффективности скрининга РШМ» Н.Ю. Королевой, где была разработана **математическая модель оценки экономической эффективности**, которая позволила рассчитать затраты и эффективность в виде сохраненных лет жизни, а также затраты на год сохраненной жизни для трех программ скрининга в России. В результате анализа было установлено, что выбор стратегии скрининга в значительной степени влияет на результаты оценки экономической эффективности. Анализ чувствительности модели показал, что решающим фактором, влияющим на затраты и эффект скрининга, служит до-