

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 618.146-006.6-071(075.8)

ББК 55.6я73

П58

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.11.2021 г., протокол № 9

Авторы: д-р мед. наук, проф., зам. по науч. работе зав. каф. онкологии Белорусского государственного медицинского университета Т. М. Литвинова; д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования П. С. Русакевич; д-р мед. наук, проф., начальник образовательного центра Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова И. А. Косенко; д-р мед. наук, зав. лабораторией онкогинекологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова О. П. Матылевич; канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования С. Е. Шелкович

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Л. Ф. Можейко; д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивного здоровья и медицинской генетики Белорусской медицинской академии последипломного образования С. И. Михалевич

Популяционный скрининг рака шейки матки : учебно-методическое пособие / П58 Т. М. Литвинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – 43 с.

ISBN 978-985-21-1003-7.

Кратко изложены основные вопросы этиологии и клиники предрака и рака шейки матки, но основное внимание уделено вторичной профилактике карциномы, популяционному скринингу, методам его проведения, таким как традиционная и жидкостная цитологии (*Pap*-тест), а также ВПЧ-технологии, используемой как самостоятельно, так и в комбинации с цитологией. Представлены данные об их эффективности.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного, педиатрического факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, для врачей-интернов по акушерству и гинекологии, а также по онкологии.

УДК 618.146-006.6-071(075.8)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-21-1003-7

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2022

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 6 ч

Среди онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщин уже много лет 2-е место в мире после рака молочной железы по распространенности занимает рак шейки матки (РШМ). Редко карциномой болеют и умирают от нее женщины в тех странах, где уже много лет существует организованный скрининг, который делится на два вида: селективный и популяционный, более эффективный в плане диагностики предрака и РШМ.

В основе всех видов скрининга (организованного и неорганизованного — оппортунистического) до настоящего времени лежит метод взятия мазков с экзо- и эндоцервикса для цитологического исследования с целью выявления у пациентов фоновых, предраковых и раковых заболеваний шейки матки. Правильность взятия этих мазков играет большую роль в верификации диагноза и для решения вопроса о дальнейшем обследовании пациента с целью подтверждения предрака и РШМ и проведения оптимального лечения обнаруженной патологии. В последние годы популяционный скрининг дополнен исследованиями, направленными на обнаружение вируса папилломы человека (ВПИ), — ВПЧ-технологией. Отсутствие перечисленных знаний у врача акушера-гинеколога приводит к поздней диагностике РШМ, о чем свидетельствуют данные Белорусского канцер-регистра, в котором из года в год процент карциномы III–IV стадий составляет в среднем 30,0–40,0 %, а в некоторых областях даже больше.

В настоящее время в Беларуси существует только 2 вида скрининга: оппортунистический и селективный. С 2017 г. отечественные врачи начали проводить пилотные исследования I этапа популяционного скрининга с использованием жидкостной цитологии. Знание правил и основ популяционного скрининга, который существует с 1949 г. в экономически развитых странах и в ближайшее время будет начат в полном объеме в Республике Беларусь, поможет будущим врачам акушерам-гинекологам после завершения медицинского университета выполнять этот вид скрининга правильно. В результате не только уменьшится число женщин, имеющих РШМ III–IV стадии, но и снизятся эпидемиологические показатели смертности, а затем и заболеваемости.

Данное учебно-методическое пособие более детально познакомит будущих врачей с теоретическими основами всех видов скрининга, с правилами забора цитологических мазков с экзо- и эндоцервикса и нанесения их на стекло, с жидкостной цитологией и последней классификацией предраковых заболеваний по системе Бетесда, предложенной на конгрессе в США. Это будет способствовать своевременному обнаружению предраковых заболеваний и РШМ I–IIa стадии, лечение которых в настоящее время позволяет добиться высокой 5-летней выживаемости пациентов.

Цель занятия: приобретение студентами 6-го курса и врачами-интернами, специализирующимися в области акушерства и гинекологии, а также

онкологии, современных научных знаний с учетом данных, имеющихся в литературе, необходимых для проведения всех видов скрининга РШМ.

Задачи занятия:

- повторить данные об анатомии женских половых органов и по гистологическому строению шейки матки;
- познакомиться с эпидемиологией РШМ в мире и Беларуси;
- изучить этиологию заболевания и классификацию ВПЧ, его строение и методы диагностики (кольпоскопический, цитологический, гистологический, полимеразно-цепная реакция (ПЦР));
- изучить классификации предраковых заболеваний и их особенности;
- повторить клинику предраковых заболеваний и РШМ;
- изучить методы диагностики РШМ и предраковых заболеваний шейки матки;
- ознакомиться с видами скрининга и их характеристикой;
- изучить метод цитологической диагностики предраковых и раковых заболеваний;
- ознакомиться с методом жидкостной цитологии;
- изучить возможности иммуноцитохимии в уточняющей диагностике предраковых заболеваний и РШМ.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студент должен повторить:

- из нормальной анатомии: анатомическое строение женских половых органов;
- топографической анатомии: взаимоотношение половых органов с органами, расположенными в малом тазу, их кровоснабжение, лимфоотток и иннервация;
- патологической анатомии: морфологическое строение шейки матки, гистотипы опухоли, цитологическую характеристику экзо- и эндоцервикса;
- лабораторных и инструментальных методов: методы диагностики предраковых и раковых заболеваний шейки матки;
- онкологии: современные методы лечения предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение понятия «скрининг» и его виды.
2. Эпидемиология РШМ.
3. Этиология РШМ.
4. Группы ВПЧ, строение вируса.
5. *Pap*-тест: определение, инструменты для его проведения.
6. Правила забора мазка с экзо- и эндоцервикса для традиционного цитологического исследования.
7. Предраковые заболевания, их характеристика и диагностика.
8. Жидкостная цитология, особенности, аппаратура для выполнения метода.

9. Оценка данных, полученных после цитологического исследования, и тактика ведения пациентов с патологией шейки матки.
10. Технологии диагностики ВПЧ и их роль в популяционном скрининге.
11. Характеристика Ко-теста.
12. Характеристика метода иммуноцитохимии.
13. Обследование пациента после выявления патологии при *Pap*-тесте и обнаружении высокоонкогенных штаммов ВПЧ.
14. Эффективность популяционного скрининга в мире.

Задание для самостоятельной работы. Для успешного изучения темы студенту следует внимательно ознакомиться с содержанием учебно-методического пособия. В процессе его чтения необходимо вести записи возникших вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей работы с дополнительной литературой или на консультации у преподавателя. Решая ситуационные задачи, предложенные в качестве самоконтроля, студент, с одной стороны, может адекватно оценить собственные знания, полученные ранее, а с другой — продемонстрировать преподавателю их уровень, достигнутый в результате работы над учебным материалом.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА

К методам вторичной профилактики злокачественных новообразований относится скрининг, который направлен на диагностику предраковых и ранних стадий раковых заболеваний. В переводе с английского языка *scining* — это отбор, просеивание или ограждение от чего-нибудь неприятного. По определению ВОЗ, это «идентификация невыявленного заболевания или дефекта с помощью дешевого тест-исследования, которое проводится быстро и в массовом порядке». Скрининг любого заболевания, в том числе и онкологического, состоит из следующих 3 этапов:

– I этап — определение людей в одну из 2 подгрупп: «здоров» или «болен» — после визуального осмотра (у женщины, пришедшей на осмотр к гинекологу в Беларуси впервые, необходимо во время осмотра в зеркалах взять мазки с экзо- и эндоцервикса для цитологического исследования, и только после заключения врача можно сделать вывод к какой группе относится женщина);

– II этап — деление на 2 подгруппы: «фоновые заболевания» и «предрак», что зависит от степени онкологического риска, выявленного на основании данных дообследования; после II этапа пациентка с установленным заболеванием должна быть в обязательном порядке пролечена;

– III этап — формирование групп диспансерного наблюдения в зависимости от диагноза для мониторинга и коррекции проводимой терапии.

Основные компоненты любого скрининга как процесса в целом более обширны и представлены на рис. 1.



Рис. 1. Компоненты скрининга

Для любого онкологического заболевания, как было написано ранее, существует организованный и неорганизованный скрининги. Организованный скрининг, эффективность которого намного выше, чем неорганизованного, представлен 2 видами: селективным и популяционным. Неорганизованным является только один вид скрининга — оппортунистический, заключающийся в обследовании самостоятельно обратившихся к врачу якобы здоровых людей. Селективный скрининг — это организованное обследование людей, входящих в группы риска и состоящих на диспансерном учете, которых врач регулярно приглашает на прием и обследует при необходимости, согласно предусмотренному плану диспансеризации. Популяционный скрининг — это организованное обследование основной массы людей (популяции), подписавших согласие на обследование по программе ВОЗ или национальной программе, учитывающей эпидемиологические особенности заболевания в той стране, где он проводится.

Перечень требований, на основании которых та или иная злокачественная опухоль может быть включена в программу популяционного скрининга, разработанный ВОЗ:

1. Заболевание должно быть важной проблемой здравоохранения.
2. Существование методов эффективного лечения этого заболевания.
3. Возможность для дальнейшей верификации болезни.
4. Наличие преклинической формы для данного злокачественного заболевания.
5. Существование надежного теста для выявления заболевания.
6. Приемлемость диагностического теста для всей популяции.
7. Длительные сроки развития болезни от преклинической до клинической стадии.
8. Затраты на обследование и лечение пациентов должны быть экономически обоснованы и приемлемы для страны.

Необходимые условия эффективности программы популяционного скрининга представлены несколькими пунктами:

1. Разработка протокола программы.
2. Подготовка специалистов, участвующих в программе.

3. Определение групп населения, которые будут охвачены скринингом с созданием базы данных.
4. Персональное приглашение каждому участнику.
5. Пропаганда программы в СМИ.
6. Проведение пилотного исследования.
7. Оценка эффективности программы на всех ее этапах:
 - процент прошедших скрининг из числа приглашенных;
 - процент выявленных случаев рака (и на какой стадии);
 - процент ложноположительных результатов;
 - процент ложноотрицательных результатов;
 - процент интервальных раков.
8. Мониторинг всех этапов программы:
 - методы лечения выявленного предракового и ракового образования;
 - выживаемость;
 - смертность.

Согласно данным ВОЗ, популяционный скрининг в настоящее время показан, оправдан и целесообразен во всем мире лишь для 3 злокачественных новообразований: рака молочной железы, РШМ и колоректальной карциномы. Но в тех случаях, когда в стране регистрируются случаи развития злокачественной опухоли с высокой заболеваемостью и смертностью от нее и государство может позволить себе необходимые затраты для популяционного скрининга этого новообразования, ВОЗ не возражает против его проведения. Для популяционного скрининга в каждой стране должна быть разработана национальная программа.

Временные затраты на проведение данного обследования представлены в виде этапов на рис. 2.

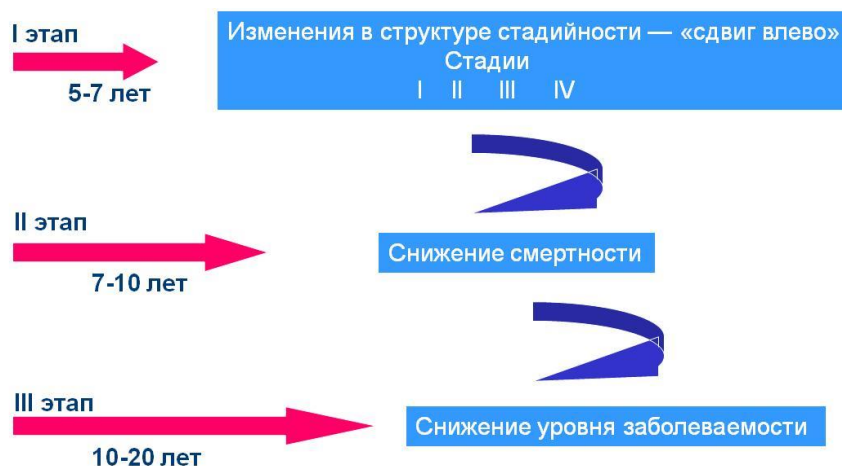


Рис. 2. Этапы результативности популяционного скрининга

Как видно по рис. 2, уровень заболеваемости может снизиться только в течение 23–37 лет, а показатель смертности уменьшится за 12–17 лет, что свидетельствует о необходимости длительного проведения популяционного скрининга, цель которого снизить заболеваемость карциномой шейки матки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В 2020 г. в мире заболело РШМ 604 127 женщин, умерло — 341 831. Ежедневно заболевают РШМ более 1655 женщин, а умирает от него около 937, то есть каждую минуту погибает примерно 1 пациентка (рис. 3, 4).

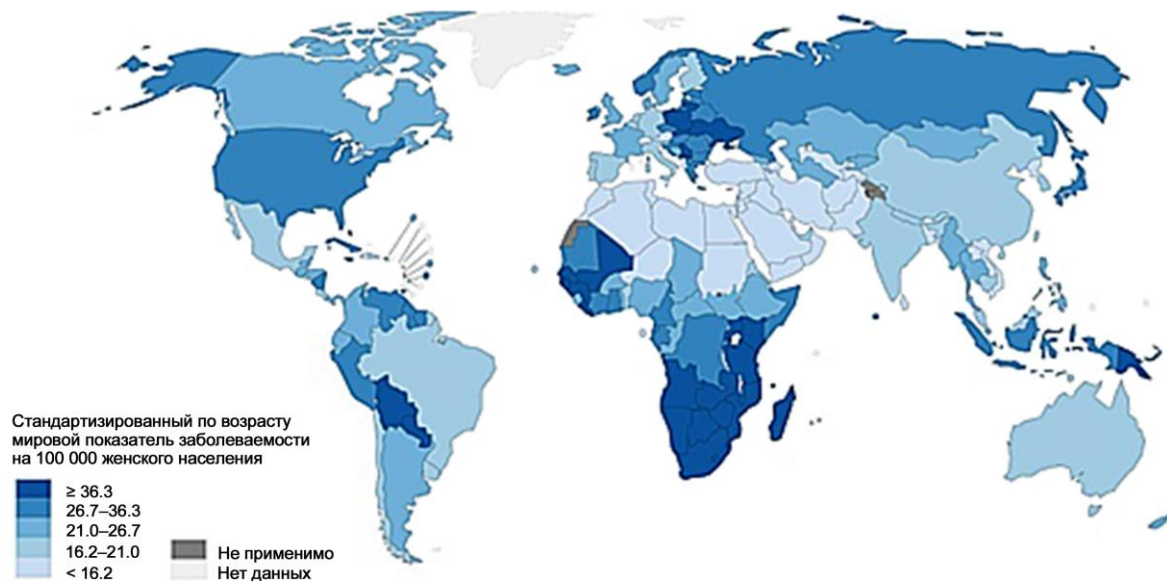


Рис. 3. Заболеваемость раком шейки матки в мире в 2020 г.

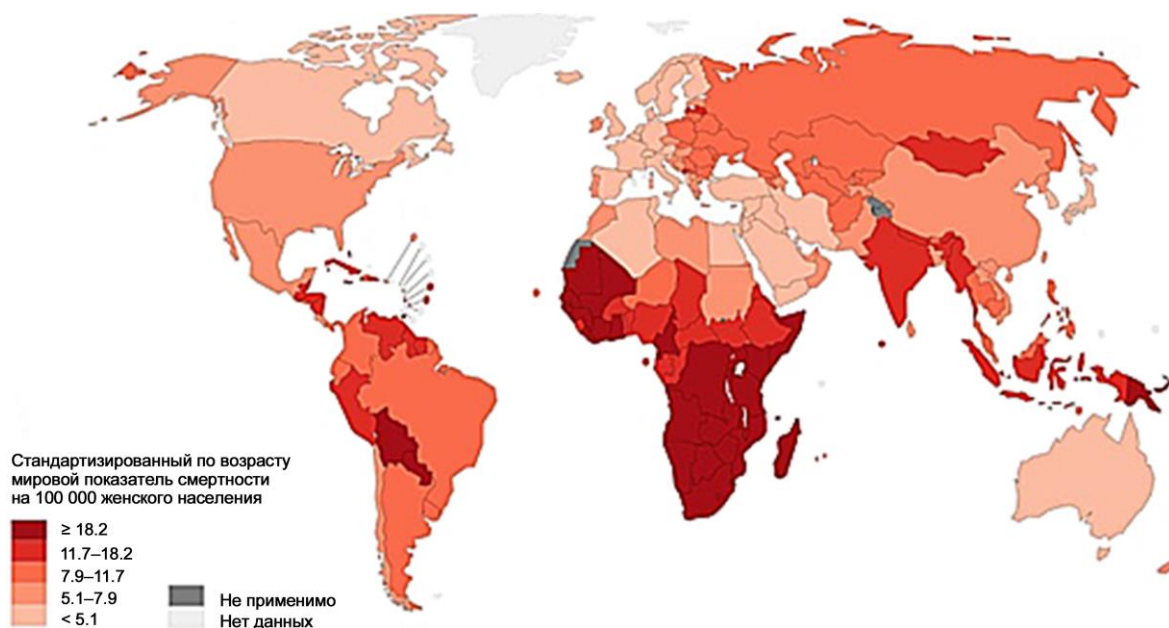


Рис. 4. Смертность от рака шейки матки в мире в 2020 г.

Заболеваемость РШМ в мире в 2020 г. составила $11,4 \text{ ‰}$, смертность — $7,3 \text{ ‰}$. При этом в экономически развитых странах в 2020 г. заболеваемость РШМ варьирует от $3,4 \text{ ‰}$ до $14,1 \text{ ‰}$, смертность — от $1,0 \text{ ‰}$ до $6,1 \text{ ‰}$. Максимальная заболеваемость составляет $84,5 \text{ ‰}$ (в Эсватини (Африка)), минимальная — $2,2 \text{ ‰}$ (Ирак), смертность соответственно $55,7 \text{ ‰}$ (Эсватини) и $1,0 \text{ ‰}$ (Швейцария).

Среди 186 стран мира, представивших данные об эпидемиологии РШМ в «GLOBOCAN-20» Беларусь занимает по заболеваемости 115-е место (13,3 ‰), а по смертности — 131-е (4,2 ‰), при этом первый показатель в 3,9 раза выше, чем в Швейцарии, второй — в 4,2 раза. В нашей стране заболеваемость по сравнению с 2018 г. не изменилась, а смертность увеличилась с 3,8 ‰ до 4,2 ‰ (рис. 5).

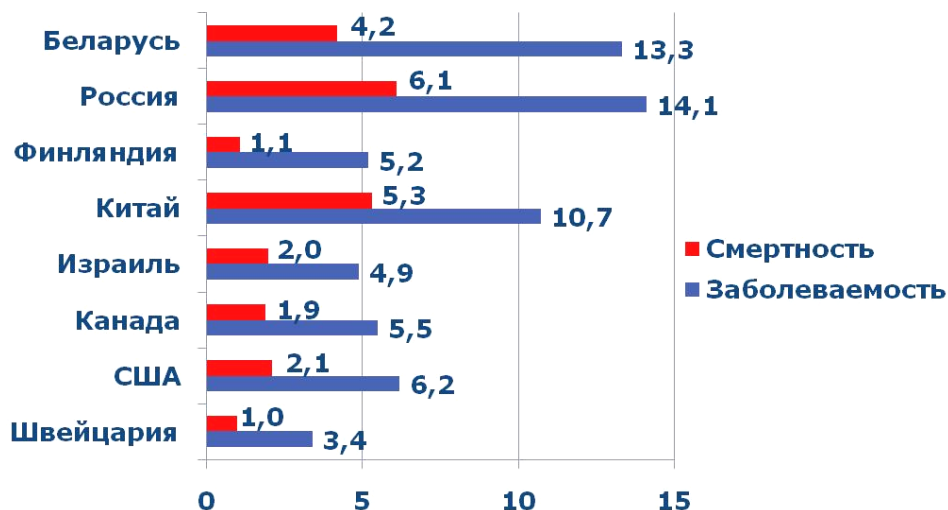


Рис. 5. Заболеваемость и смертность (в ‰) от рака шейки матки в экономически развитых странах («GLOBOCAN-20»)

Ежегодно в Беларуси эпидемиологические показатели по всем основным злокачественным опухолям рассчитываются и вносятся в базу данных, детально изучаются сотрудниками отделения канцер-регистра РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и описываются в сборнике, где также сравниваются с аналогичными величинами десятилетней давности. В табл. 1 представлены основные эпидемиологические показатели РШМ за 2019 г. по сравнению с 2010 г.

Таблица 1

Основные статистические показатели злокачественных новообразований шейки матки

Показатель	Количество		
	2010 г.	2014 г.	2019 г.
Число вновь выявленных случаев заболевания	925	875	895
Доля в числе всех случаев заболевания (%)	2,1	1,9	1,7
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	18,2	17,3	17,7
Заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованный World показатель)	12,6	11,9	12,0
Диагноз установлен в I и II стадиях заболевания (к вновь выявленным случаям)	73,6	64,9	60,4
Выявлено при профосмотрах с I и II стадиями заболевания (% к числу всех вновь выявленных случаев с I и II стадиями)	78,0	94,9	86,0
Подтверждено морфологически (% к вновь выявленным случаям)	100,0	99,7	99,9

Показатель	Количество		
	2010 г.	2014 г.	2019 г.
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа зарегистрированных в предыдущем году (одногодичная летальность), %	16,6	13,4	14,4
Получили лечение по радикальной программе (из числа вновь заболевших), %	73,4	65,2	65,3
Отказались от лечения (из числа вновь заболевших), %	1,8	1,9	2,3
Имели противопоказания к лечению (из числа вновь заболевших), %	0,6	1,3	0,6
Пятилетняя скорректированная выживаемость (все стадии), %	64,3	64,1	63,4
Пятилетняя скорректированная выживаемость при I и II стадии заболевания, %	78,1	76,2	81,5
Пятилетняя скорректированная выживаемость при III стадии заболевания, %	32,5	43,3	43,7
Пятилетняя скорректированная выживаемость при IV стадии заболевания, %	7,9	9,8	13,5
Умерло от злокачественных новообразований	330	323	331
Смертность на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	6,5	6,4	6,5
Смертность на 100 000 населения (стандартизованный World показатель)	4,1	4,1	4,0
Отношение смертности к заболеваемости (интенсивные показатели), %	35,7	37,0	36,7
Отношение смертности к заболеваемости (стандартизованные World показатели), %	32,5	34,5	33,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	11227	0934	1658
Из них состоящих на учете 5 и более лет	8004	78291	85251

Следует отметить, что в последние годы в мире происходит постепенный рост заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста. В Беларуси также идет неуклонное увеличение этого показателя в различных возрастных группах, начиная с 1971 по 2019 г., что четко видно на рис. 6. Так, максимальные увеличение заболеваемости РШМ (в 5,1 раз) произошло за 50 лет у женщин в возрасте 25–29 лет. Это косвенно свидетельствует о возможности существования предраковых заболеваний шейки матки (CIN I–III) у женщин 20–24 лет и даже ранее. Согласно данным канцер-регистра, популяционный скрининг в Беларуси следует начинать минимум с 20 лет, поскольку в возрасте 20–24 лет (а, возможно, в 15–19 лет) у девушек, рано начавших половую жизнь, уже имеются предраковые заболевания.

Процент молодых женщин, заболевших РШМ, в стране составляет 33,5 %, при этом I стадия диагностируется всего лишь в 40,6 % случаев, карцинома II–IV стадий составляет 59,4 %, а в отдельных регионах даже больше. В структуре заболеваемости в Беларуси среди всех злокачественных опухолей РШМ занимал в 2019 г. 10-е место, составляя 3,3 ‰, по смертности — 8-е место (4,3 ‰).

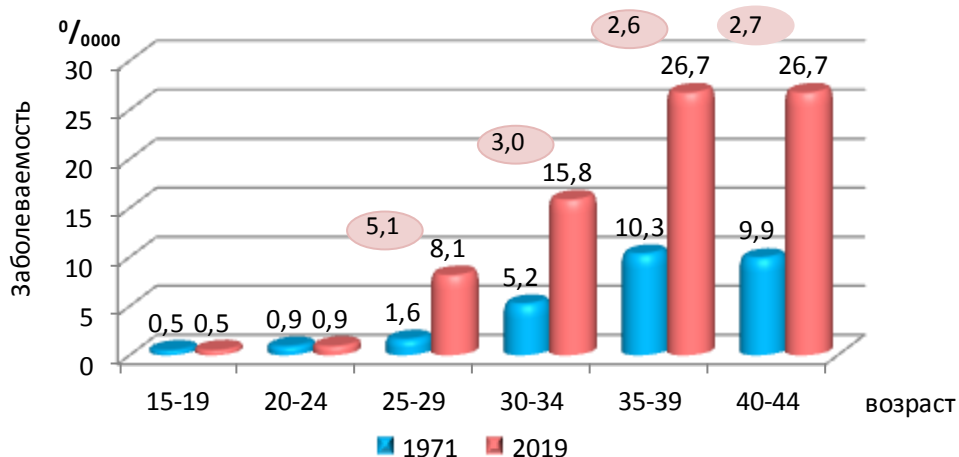


Рис. 6. Заболеваемость раком шейки матки у молодых женщин (1971–2019)

У женщин трудоспособного возраста заболеваемость РШМ в этом же году составила 7,5 ‰, смертность — 11,0 ‰. В 2019 г. карцинома заняла в первом случае 6-е место, во втором — 2-е среди всех злокачественных опухолей, диагностированных у женщин Беларуси.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИКА

В 1983 г. Харальд цур Хаузен установил, что причиной возникновения РШМ является высокоонкогенный штамм ВПЧ. После проведения длительных научных исследований учеными всего мира, получивших подтверждающие результаты, ВОЗ в 1996 г. официально признала, что действительно основную роль в возникновении РШМ играют как минимум 15 высокоонкогенных штаммов ВПЧ, которые при наличии дополнительных факторов превращают эпителиальные клетки экзо- и эндоцервикса в койлоциты, а последние — в раковые клетки.

Под электронным микроскопом ВПЧ выглядит, как показано на рис. 7.

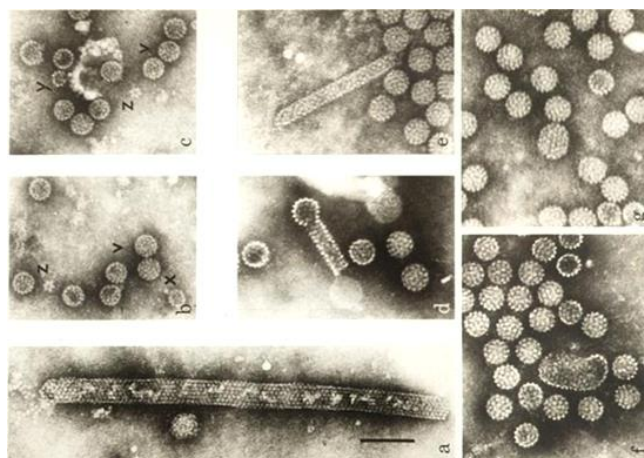


Рис. 7. Изображение вирусов папилломы человека под электронным микроскопом

Через 25 лет, в 2008 г., за установление причины развития РШМ Харальду цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия в области медицины (рис. 8).



Рис. 8. Харальд цур Хаузен при получении Нобелевской премии

Установлено, что из высокоонкогенных штаммов вируса наиболее часто встречаются 16, 18, 31, 33 и 45-й типы. Отмечено, что ВПЧ 16, 31 и 33-го типа преимущественно располагаются в клетках экзоцервикса, 18-го и 45-го — эндоцервикса. В последнее время установлено, что вирус 16-го типа в цервикальном канале встречается чаще (47,8 %), чем 18-го типа (29,0 %).

ВПЧ относится к подгруппе А семейства Human papilloma virus. Его основные характеристики:

1. Вирион ВПЧ обладает сферической формой. Его диаметр до 55 нм, а капсид состоит из 72 капсомер.

2. Геном ВПЧ представлен одной кольцевой молекулой, состоящей из двойной цепочки ДНК, и имеет 8 тыс. пар оснований.

3. ВПЧ содержит онкогены: ранние — E1, E2, E4, E5, поздние — L1, L2 и онкогены высокого риска — E6, E7.

4. Онкогены E1, E2, E6, E7 кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации.

5. Наиболее значимы для канцерогенеза E6, E7, так как: создают условия для пролиферации и выживания клеток; способствуют накоплению генетических мутаций; приводят к «бессмертию» клетки; трансформируют клетки в злокачественные. Обнаружение онкобелка E7 свидетельствует о начале процессов малигнизации эпителиоцитов. При дисплазиях E7 обнаружен в 81 % случаев, при РШМ — в 75 %.

6. Для ВПЧ-инфекции характерно отсутствие виремии и цитолиза, снижение процесса апоптоза.

Все онкогенные типы ВПЧ делятся на 2 группы: высокоонкогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 68, 73, 82, 26, 52, 53-й типы), вызывающие развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии II, III (CIN), РШМ, и низкоонкогенные (4, 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 61, 62, 70, 71, 74-й типы), приводящие к возникновению CIN I и фоновых заболеваний.

Наиболее распространены у здоровых женщин следующие типы ВПЧ: 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 и 33-й, при этом вирусы в основном встречаются в возрасте до 30 лет.

Самопроизвольная элиминация наблюдается в 63,6 % случаев и чаще наступает у низкоонкогенного штамма ВПЧ. При наличии ВПЧ высокоонкогенного риска наблюдается другая картина: персистенция его встречается в 54,9 % случаев, а прогрессирование, приводящее к развитию CIN II–III и РШМ, имеет место лишь в 23,4 %.

Наличие высокого процента субклинической (27,9 %) и латентной (54,8 %) форм вируса серьезно затрудняет диагностику высокоонкогенных штаммов ВПЧ, так как его клиническая форма встречается намного реже (17,3 %).

Установлено, что в 81,8 % случаев причиной РШМ являются 5 высокоонкогенных штаммов ВПЧ (рис. 9).



Рис. 9. Типы вируса папилломы человека, наиболее часто обнаруживаемые при раке шейки матки

В высокоразвитых странах и Беларуси основной причиной возникновения РШМ является штамм 16-го, реже — 18-го типа. В мире около 291 млн. женщин являются носителями ДНК ВПЧ. При этом более 82,0 % из них через 2 года после начала половой жизни уже инфицированы ВПЧ, что повышает развитие РШМ в 150–300 раз. Вирус обладает свойствами, которые позволяют ему «ускользнуть» от иммунного влияния организма. Это объясняется тем, что репликационный цикл ВПЧ ограничен эпителиальной тканью и отсутствуют вирулемия, цитолиз и воспаление. Так же сказывается действие вирусных белков, которые приводят к местной иммуносупрессии. ВПЧ в организме существует в одной из 3 форм: клиническая, субклиническая и латентная (рис. 10).

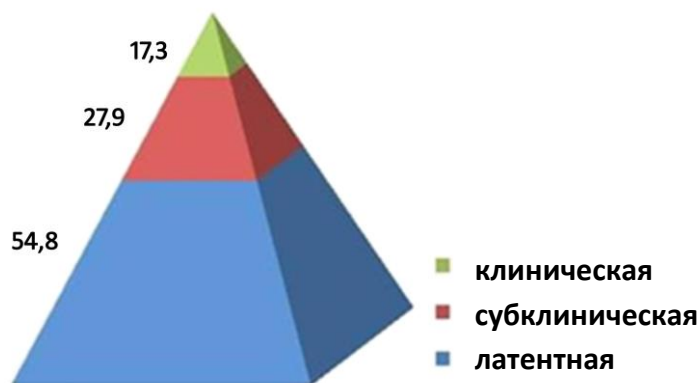


Рис. 10. Формы существования вируса папилломы человека на шейке матки

Установлено, что генитальные типы ВПЧ могут инфицировать любую часть полового тракта у женщин, включая шейку матки, влагалище, вульву и перианальную область. В случае, когда вирус обнаружен в одном месте, он часто может присутствовать также и в других областях нижнего отдела полового тракта. Поражения в этих органах могут регрессировать, персистировать или прогрессировать. Спектр клинических проявлений генитальной ВПЧ-инфекции варьирует от латентных и субклинических признаков до РШМ. В большинстве случаев ВПЧ-инфекция не манифестирует, оставаясь бессимптомной, так как, попадая в организм, вирус инфицирует только базальный слой эпителия. Вирусы различных типов, объединяясь, увеличивают процент развития инвазивного РШМ (рис. 11).

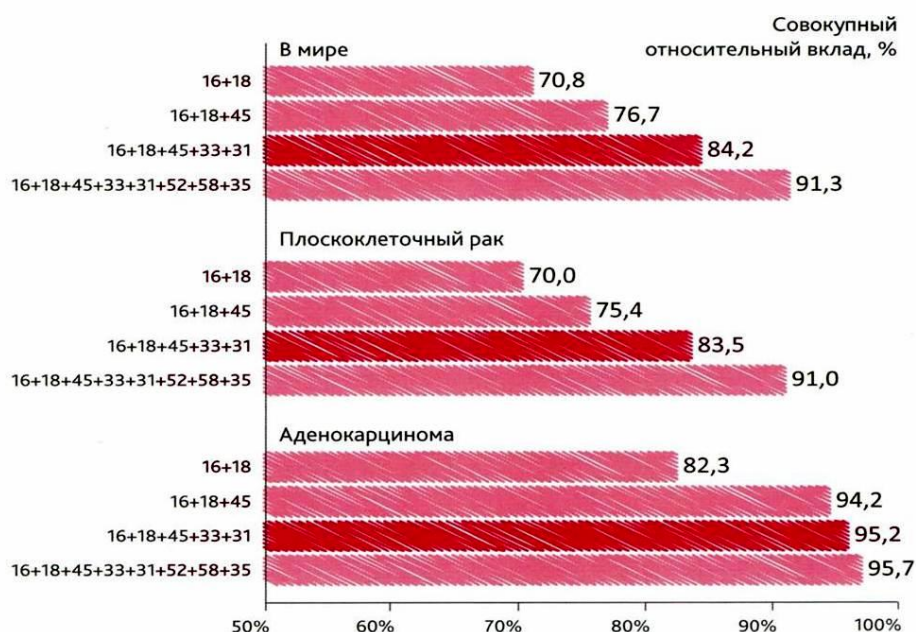


Рис. 11. Вклад различных типов высокоонкогенных штаммов вируса папилломы человека в развитие инвазивного рака шейки матки

Основная цель любого вида скрининга — выявить наличие в мазках методом ПЦР цитологических признаков предраковых заболеваний и раннего РШМ у женщин, чтобы после дополнительного обследования правильно поставить окончательный диагноз.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Предраковое заболевание шейки матки — это приобретенная патология, возникающая через определенное время в экзо- и эндоцервиксе при наличии онкогенных штаммов ВПЧ, из которой в дальнейшем развивается карцинома шейки матки. А РШМ предшествует только одно предраковое заболевание, которое в процессе его детального изучения учеными получило 3 названия.

В 1953 г. J. Reagan предложил термин «дисплазия», для которой как для предрака характерно нарушение дифференцировки клеток многослойного

плоского эпителия с клеточным атипизмом, изменением организации и ориентации клеток. Предраковые заболевания были разделены на дисплазию легкой, средней и тяжелой степени, а также карциному *in situ*, которые представляют собой последовательное развитие этапов плоскоклеточной карциномы. Однако только из карциномы *in situ* наиболее часто развивается карцинома шейки матки I–IV стадий.

В 1968 г. R. M. Richart установил, что любая дисплазия может подвергаться малигнизации, и предложил обозначать этот патологический процесс термином CIN (cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, которая делится на CIN I, II, III, при этом *in situ* входит в группу CIN III.

В 2001 г. в г. Бетесде на конгрессе по цитологии решили с учетом роли ВПЧ в патогенезе РШМ разделить все цитологические мазки на 4 категории: норму, мазки неопределенного значения (ASC-US) и предраковые внутриэпителиальные поражения низкой (LSIL — low-grade squamous intraepithelial lesion) и высокой (HSIL — high-grade squamous intraepithelial lesion) степени злокачественности (рис. 12). В 2014 г. система Бетесда была усовершенствована.

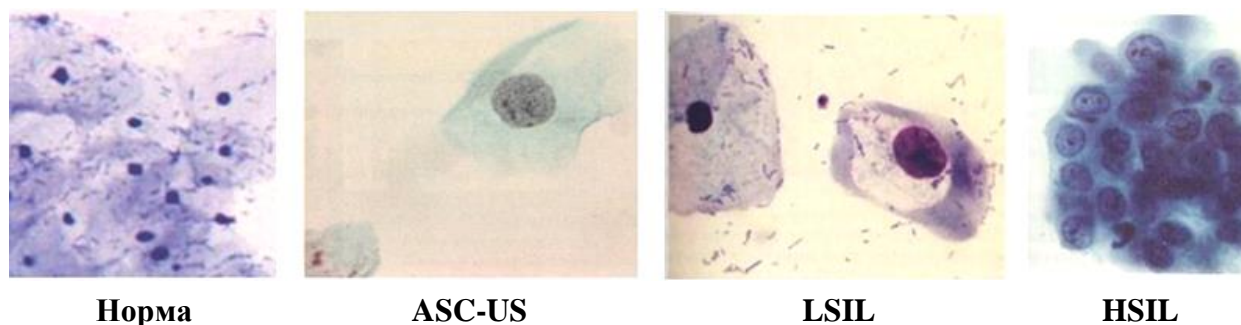


Рис. 12. Деление цитограмм по системе Бетесда

Между различными используемыми в последние годы классификациями для характеристики цитологических мазков, взятых с шейки матки, отмечено определенное соответствие (табл. 2).

Таблица 2

Соответствие между собой различных классификаций цитологических мазков

Дисплазия	CIN	Бетесда
Норма	Норма	Норма
Атипия	Атипия	ASC-US
Легкая дисплазия	CIN I	LSIL
Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
Тяжелая дисплазия	CIN III	HSIL
Карцинома <i>in situ</i>	CIN III	HSIL
Инвазивный рак	Рак	Инвазивный рак

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

РШМ — это злокачественная опухоль, развивающаяся из метаплазированного эпителия переходной зоны, которая локализуется в экзо- и эндоцервиксе. Локализация зоны превращения (переходной, зоны нормальной трансформации) зависит от возраста женщины и наличия различных лечебных манипуляций выполненных ранее на шейке матки. Поскольку на этой патологической зоне возникает раковый процесс, знание ее локализации необходимо (табл. 3).

Таблица 3

Локализация зоны превращения на шейке матки

Показатели		Локализация
Возраст	До начала половой жизни	Отсутствует, но есть очаг физиологической эктопии на экзоцервиксе
	До 45 лет	Наружный зев — на небольших участках экзо- и эндоцервикса
	46–80 лет	Цервикальный канал
После различных манипуляций на шейке		Цервикальный канал
Беременные женщины		Экзоцервикс

Популяционный скрининг РШМ предназначен для решения 3 основных задач:

1) обнаружить женщин, имеющих предраковую патологию или РШМ начальных стадий;

2) направить женщин с патологическими изменениями в цитологических мазках для углубленного обследования в женскую консультацию к врачу акушеру-гинекологу с целью верификации диагноза;

3) выделить группы риска, для которых характерно развитие злокачественной опухоли.

Общеизвестно, что скрининговый тест должен соответствовать главным требованиям ВОЗ, более того, он должен быть простым, неинвазивным, безопасным, доступным, высокоспецифичным и высокочувствительным.

В настоящее время в мировой практике для популяционного скрининга РШМ предложено и разработано 5 тестов:

1) цитологический (как самостоятельный) — традиционный и жидкостной;

2) цитология с ВПЧ-генотипированием (Ко-тест);

3) цитология с последующим ВПЧ генотипированием (тест триажа);

4) первичный ВПЧ-скрининг с последующей цитологией, если имеется ВПЧ-позитивность;

5) ВПЧ-генотипирование с определением только ВПЧ 16-го и 18-го типов.

ТРАДИЦИОННЫЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Автором традиционного цитологического метода является американский ученый Папаниколау, предложивший в 1923 г. брать мазки с шейки матки и окрашивать этот материал по разработанному им методу. Мазок был назван по фамилии автора, а новый метод исследования — *Pap*-тестом. В 1943 г. Папаниколау опубликовал монографию «Диагностика рака матки путем изучения влагиалищных мазков». В настоящее время *Pap*-тест является одним из основных методов скрининга РШМ, который используют по рекомендации ВОЗ с 1949 г. в большинстве стран мира для цитологической диагностики предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ.

Использование *Pap*-теста для скрининга в странах Европы, США, Японии, Австралии за последние 40–50 лет привело к снижению заболеваемости РШМ на 80–90 %. Однако цитологический скрининг способен уменьшить заболеваемость РШМ в том случае, если он правильно организован. Установлено, что более высокой эффективностью обладает организованный скрининг с использованием *Pap*-теста по сравнению с неорганизованным. Существенное значение имеет процент охвата здоровых женщин с целью взятия цитологических мазков (табл. 4).

Таблица 4

Влияние возраста и частоты проведения скрининга на его эффективность

Частота скрининга	Возраст, лет	Снижение заболеваемости, %	Среднее число мазков
Каждые 10 лет	25–64	64,0	5
Каждые 5 лет	35–64	70,0	6
	25–64	82,0	8
	20–64	84,0	9
Каждые 3 года	35–64	78,0	10
	25–64	90,0	13
	20–64	90,0	15
Каждый год	20–64	93,0	45

Установлено, что чем выше процент охвата населения, тем более активно снижаются показатели заболеваемости и смертности. Так, в Исландии, где охват цитологией женщин приближался к 100,0 %, смертность снизилась на 80,0 %, в США — с охватом 85,0 % — на 78,0 %, в Финляндии с охватом 70,0 % — на 50,0 %, в Дании с охватом 40,0 % — на 25,0 %, в Норвегии с охватом 5,0 % — на 10,0 %. Значительную роль играют также периодичность обследования, возраст женщины на момент начала и окончания скрининга. В разных странах возраст начала обследования варьирует от 15 до 35 лет, скрининговый интервал — от 1 года до 5 лет. В течение жизни женщина может сдать от 6 до 50 мазков. Оптимальным возрастом женщины для начала скрининга считается 25–30 лет, хотя в последние годы число заболевших РШМ более молодых женщин неуклонно растет, что заставило врачей некоторых стран брать мазки либо с момента начала половой жизни, либо с 21 года. Интервалы

между взятием мазков, согласно Европейским рекомендациям, не должны превышать 3–5 лет. Уменьшение интервала между мазками до 1–2 лет нецелесообразно, так как растут экономические затраты, а эффективность диагностики РШМ не улучшается. В зависимости от возраста скрининг может быть повторен через 3 года (до 50 лет) и через 5 лет (после 50 лет). Заканчивать обследование с помощью *Pap*-теста следует в возрасте 60–65 лет при отсутствии на протяжении 10 лет в 3 последних мазках изменений, характерных для предрака. Имеется группа женщин, у которых скрининг надо проводить чаще, через 1 или 2 года. К ним относятся: пациентки с ВИЧ, женщины, которым выполнена трансплантация органов, пациентки с ослабленным иммунитетом и пролеченные по поводу CIN II–III.

В последние годы точно установлено, какие факторы влияют на эффективность цитологического скрининга. К ним относятся:

- 1) широта охвата женского населения;
- 2) чувствительность и специфичность самого метода;
- 3) квалификация медицинского работника (врача или медицинской сестры), берущего мазки с шейки матки и цервикального канала;
- 4) квалификация цитотехника (фельдшера-лаборанта), готовящего микропрепараты для исследования;
- 5) ошибки, допущенные во время просмотра мазков врачом-цитологом и неправильная их интерпретация.

Отдельно также следует отметить достоинства и недостатки традиционного цитологического скрининга. К достоинствам относятся: апробированность метода на практике; соответствие всем требованиям ВОЗ; доступность, безболезненность и безопасность получения материала для исследования; возможность выявления предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ; небольшая стоимость; исследования эндо- и экзоцервикса в динамике на всем протяжении; быстрота постановки диагноза: в течение 10 мин по *cito*, а при обычной диагностике — в течение 30 мин; сопоставимость полученных результатов с данными гистологического исследования в большинстве случаев.

К недостаткам цитологического метода следует отнести: возможность неправильного забора материала; взятие мазка только с экзоцервикса без эндоцервикса; нанесение микротравм на шейку во время взятия мазка; неправильная оценка данных на всех этапах исследования; невысокая чувствительность метода (45,0–69,0 %), хотя есть работы, где указан более высокий процент его чувствительности (до 90,0%); невозможность точного определения наличия в мазке ВПЧ; дефекты в приготовлении мазка на всех этапах; плохое качество подготовки врачей-цитологов (врачей клинической лабораторной диагностики).

Длительное использование традиционного метода в медицине показало, что для уменьшения недостатков этого вида цитологического теста необходимо, по мнению многих ученых, придерживаться 4 правил:

1. Обучать медицинский персонал правильному забору мазков для цитологического исследования и нанесению мазка на стекло для микроскопического их изучения.

2. Избегать за 2 дня до взятия мазков проведения вагинальных обследований, спринцеваний и кольпоскопии.

3. Использовать для забора мазков в Беларуси только стерильную апирогенную нетоксичную цитощетку «Юнона» и ни в коем случае пинцет или другие инструменты.

4. Для цитологического исследования брать обязательно 2 мазка разными цитощетками: одной — со всей наружной поверхности шейки, второй — из цервикального канала. По показаниям следует взять мазки вокруг наружного зева или с других наиболее подозрительных мест шейки матки.

Эффективность цитологического скрининга РШМ получила подтверждение методом «случай — контроль», при этом риск развития рака в 5–10 раз выше у женщин, которые никогда не участвовали в скрининге. Относительный риск зависит также от времени, прошедшего после последнего скринингового теста. Установлено, что обследование женщин через 3 года, как и через 1 год, не повышает риск развития инвазивного РШМ. При этом выживаемость пациенток при начальных стадиях РШМ в 6 раз выше, чем при местнораспространенном злокачественном процессе. Следует отметить, что в каждой стране используют свою национальную программу для проведения популяционного скрининга (табл. 5). Однако существуют и международные рекомендации по цитологическому скринингу РШМ:

1. Скрининговое (досимптомное) обследование всех женщин на РШМ следует проводить через 3 года после начала половой жизни, но не позже 21 года.

2. Начиная с 30-летнего возраста пациенткам с 3 последовательными отрицательными результатами при исследовании цитологических мазков из шейки матки скрининг проводится каждые 3 года, а женщинам с факторами риска (ВПЧ, ВИЧ) показан ежегодный скрининг РШМ.

3. Женщины 65 лет и старше с 3 и более нормальными результатами анализа за последние 10 лет должны быть исключены из скрининга.

4. Переболевшим РШМ, имеющим папилломовирусную инфекцию или ослабленную иммунную систему, скрининг желательно продолжить после 65 лет.

5. Женщины, перенесшие удаление матки или шейки матки, могут не сдавать этот анализ, если операция выполнена не из-за рака или предракового заболевания шейки матки.

6. Те, у кого было удалено только тело матки, а шейка оставлена, должны продолжить участие в скрининге на общих основаниях.

Схемы проведения скрининга РШМ

Популяции женщин	ACOG ¹ (2009)	ACS ² /ASCCP ³ /ASCP ⁴ (2012)	USPSTF ⁵ (2012)
До 21 года	Не проводится		
21–29 лет	Цитология каждые 2 года	Цитология каждые 3 года	Цитология каждые 3 года
30–65 лет	Цитология и тест на ВПЧ каждые 3 года	Цитология и тест на ВПЧ каждые 5 лет	Цитология и тест на ВПЧ каждые 5 лет или цитология каждые 3 года
Старше 65 лет	Между 65 и 70 годами следует прекратить скрининг в случае 3 и более негативных цитологических тестов за последние 10 лет	Прекратить скрининг в 65 лет у лиц в отсутствие CIN II в течение последних 20 лет и при наличии отрицательных результатов первичного скрининга (3 цитологических исследования или 2 цитологических + 2 теста на ВПЧ за последние 10 лет с последними данными скрининга 5-летней давности)	Не проводить у лиц старше 65 лет, имеющих отрицательные результаты первичного скрининга (3 негативных цитологических теста или 2 негативных теста на ВПЧ на протяжении 10 лет с последними данными скрининга 5-летней давности)
После гистерэктомии	Прекратить скрининг		
После ВИЧ-вакцинации	Так же, как и у лиц неиммунных		

¹ACOG — Американский колледж акушеров-гинекологов.

²ACS — Американское общество рака.

³ASCCP — Американское общество кольпоскопии и цервикальной патологии.

⁴ASCP — Американское общество клинической патологии.

⁵USPSTF — Американская профилактическая целевая исследовательская группа по оказанию сервисных услуг.

Цитологическое исследование является методом морфологического анализа клеточных и неклеточных компонентов биологического материала, который позволяет дать качественную и количественную характеристику материалу, нанесенному на предметное стекло в виде мазка. Цервикальная цитология — это средство для выявления предопухолевых и опухолевых поражений шейки матки, как с экзо-, так и эндоцервикса. Для обнаружения изменений во взятом клеточном материале его необходимо окрашивать. За рубежом для этой цели используется методика, предложенная Папаниколау, а в России и Беларуси мазки окрашиваются в основном по Папенгейму, а иногда по Лейшману или Романовскому (рис. 13).

Следует помнить, что цитологическое заключение не является окончательным диагнозом, а только предварительным, поскольку полученный материал может присутствовать при различных злокачественных процессах, более того, он не позволяет судить о прорастании опухоли в окружающие ткани. Поэтому цервикальная цитология служит только ориентировочным тестом для скрининга, на основании которого решается вопрос о необходимости дальнейшего обследования женщины и, в первую очередь, взятия биоптата с шейки матки и соскоба из цервикального канала. Цитологический скрининг

позволяет предварительно разделить женскую популяцию на 2 группы: здоровых (без патологии в мазках) и женщин, имеющих изменения, свидетельствующие о возможности наличия предраковых либо раковых заболеваний шейки матки, то есть этот вид обследования является нужным, но ориентировочным инструментом для диагностики патологических изменений на шейке матки. К сожалению, этот метод не имеет 100,0 % точности, поэтому для ее повышения необходимо:

- стандартизировать методы взятия материала для исследования и приготовления цитологических препаратов;
- усилить контроль качества выполнения цитологического анализа.

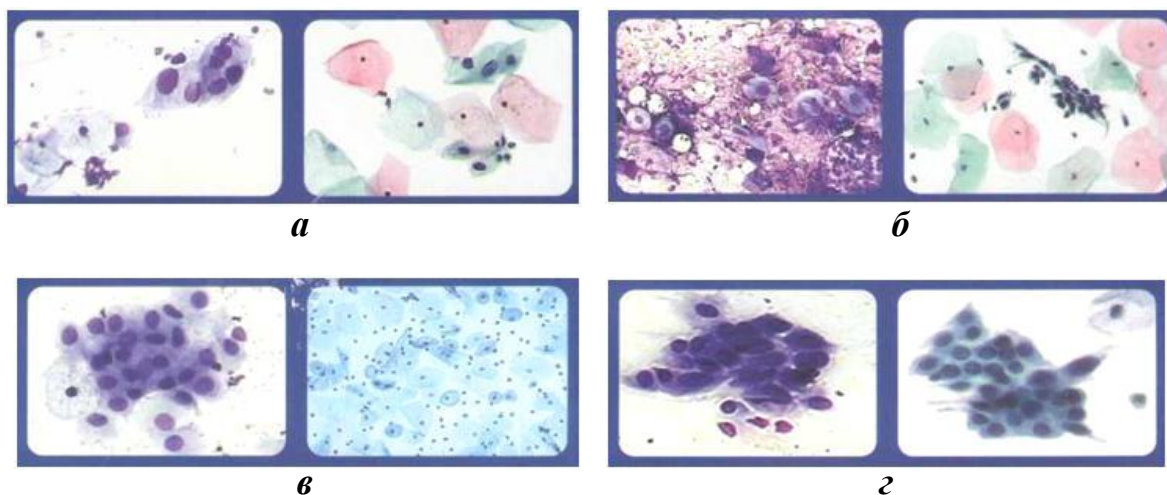


Рис. 14. Сравнение цитологических препаратов, окрашенных по Лейшману (слева) и Папаниколау (справа):

- а* — умеренная дисплазия плоского эпителия; *б* — плоскоклеточный ороговевающий рак;
в — атрофический тип мазка; *г* — плоскоклеточная метаплазия

Для качественного выполнения цитологического анализа следует повышать мастерство акушеров-гинекологов и цитологов, представлять непонятные мазки на консилиум и разбирать ошибки, допущенные врачами-цитологами. Кроме правильного взятия мазков, врач акушер-гинеколог должен уметь правильно интерпретировать заключение цитолога, который описывает полученные им результаты в последние годы по системе Бетесда (усовершенствованной в 2014 г.). Основные категории этой системы представлены нормой, доброкачественными изменениями клеток и патологией эпителиальных клеток.

Доброкачественные изменения клеток включают:

- 1) инфекцию (трихомонада, грибы, преобладание коккобацилл с изменением нормальной микрофлоры влагалища, бактерии, простой герпес и др.);
- 2) реактивные изменения (воспаление и атрофия с воспалением, лучевые изменения и изменения, связанные с внутриматочной спиралью).

К патологии эпителиальных клеток, выявленной в цитологических мазках относятся:

- 1) дисплазия слабой степени — CIN I, связанная с ВПЧ;
- 2) дисплазия умеренной степени — CIN II;

- 3) дисплазия тяжелой степени — CIN III, карцинома in situ;
- 4) плоскоклеточный рак, аденокарцинома эндоцервикса;
- 5) эндометриальная карцинома;
- 6) аденокарцинома внематочного происхождения.

Таким образом, при цитологическом исследовании в мазках можно обнаружить: воспалительные процессы различных инфекционных агентов; предраковые изменения, характерные для CIN I (LSIL), CIN II, CIN III (HSIL); раковые клетки (как плоскоклеточного рака, так и аденокарциномы); койлоциты, характерные для ВПЧ; лучевые изменения; изменения, связанные с беременностью, лактацией, постменопаузой; метаплазию и другие изменения, встречающиеся при предраковых заболеваниях шейки матки; дрожжевые грибки рода *Candida* (40,0 %) и влагалищную гарднереллу (58,0 %).

У пациенток с наличием ВПЧ диагностируются также хламидии (19,1 %), которые сочетаются с бактериальным вагинозом и генитальным герпесом, что свидетельствует о необходимости выполнения им ПЦР, которая позволяет выявить следующие патогенные агенты: ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67-го типов); вирус ВПЧ 6-го, 11-го типов; вирус Эпштейна–Барр; вирус простого герпеса I–II типов; трихомонады; хламидии и уреоплазмы.

В зависимости от места взятия мазков с шейки матки цитологические исследования делятся:

- на «обзорную» цитограмму, когда берется содержимое со всей влагалищной поверхности шейки матки — экзоцервикса;
- прицельную цитограмму — взятие мазка по показаниям с наиболее измененного на вид участка экзоцервикса либо вокруг наружного зева с захватом небольшого участка цервикального канала;
- эндоцервикальную цитограмму — взятие мазка из цервикального канала.

Существуют 2 метода для оценки полученного материала:

1) мануальный, то есть выполнение микроскопии цитологического препарата, которую проводит врач;

2) автоматизированный, при котором используется компьютерное программирование, включающее сканирование и распознавание клеток.

На различных этапах взятия и приготовления мазков для цитологического исследования могут встречаться ошибки, которые, безусловно, сказываются на результатах скрининга. Основные из них:

- при взятии мазка патологические клетки отсутствуют на инструменте забора материала;
- содержимое из цитощетки с измененными клетками не полностью переносится на стекло;
- плохо выполнено приготовление и окраска мазка цитотехником;
- неправильная оценка цитологической картины врачом.

В настоящее время в слаборазвитых странах наиболее распространен традиционный цитологический метод, в экономически развитых — жидкостная цитология. Для выполнения традиционной цитологии имеется большой набор инструментов (рис. 14, табл. 6).

В Беларуси, с учетом современной локализации РШМ, чаще располагающегося в цервикальном канале, чем на экзоцервиксе, оптимальным инструментом является цитощетка «Юнона» производства отечественной фирмы «Симург» (рис. 15).

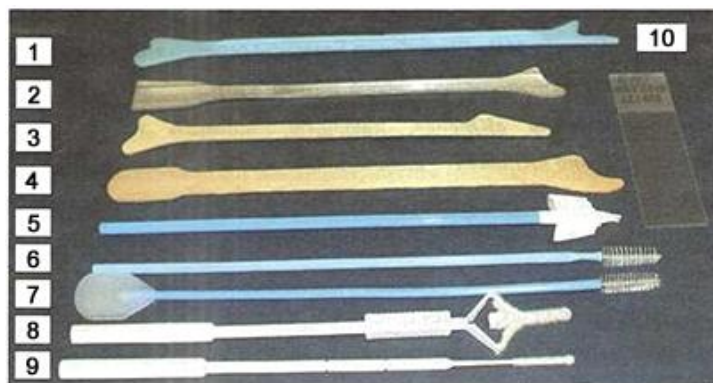


Рис. 14. Инструменты для забора цитологического мазка:

1 — пластмассовый шпатель Эйра с удлиненным концом; 2 — металлический шпатель Эйра; 3 — деревянный шпатель Эйра с удлиненным концом; 4 — шпатель Эйра классический (деревянный); 5 — цитощетка «Cervexbrush»; 6 — цитощетка «Юнона» (аналог «Cytobrush®Plussterile»); 7 — цитощетка и шпатель «Юнона»; 8 — цитощетка «Accellon®CombiCervicalBiosamplersterile»; 9 — цитощетка «Accellon®MultiBiosamplersterile»; 10 — предметное стекло для цитологического исследования

Таблица 6

Сравнительная оценка инструментов для забора цитологического мазка с шейки

Показатель	Инструменты забора материала (группы сравнения)	Процент обнаруженной патологии
Количество клеток в мазке	Шпатель Эйра с удлиненным концом / деревянный шпатель Эйра классический	50 (от 30 до 73)
	Шпатель с удлиненным концом и щетка «Cytobrush» / «Baynebrush»	2 (от 1 до 4)
	Шпатель с удлиненным концом и щетка «Cytobrush» / шпатель и тампон	24 (от 14 до 35)
	Шпатель и щетка «Cytobrush» / щетка «Cervexbrush»	5 (от 2 до 9)



Рис. 15. Цитощетки и шпатели, выпускаемые отечественной фирмой «Симург»

Перед забором материала ватным тампоном из экзоцервикса убирается слизь, кровь, некротические массы и, если возможно, бактерии. Инструменты для забора должны быть сухими и стерильными, стекла — чистыми, заранее обезжиренными и маркированными на одном из узких концов.

Материал одновременно берется несколькими цитощетками, но не менее 2: одной — со всей поверхности шейки (рис. 16, *а*), 2-й — из цервикального канала (рис. 16, *б*). Стандартная цитощетка сгибается на 90°, а вторая не изменяется, поскольку вводится в цервикальный канал.



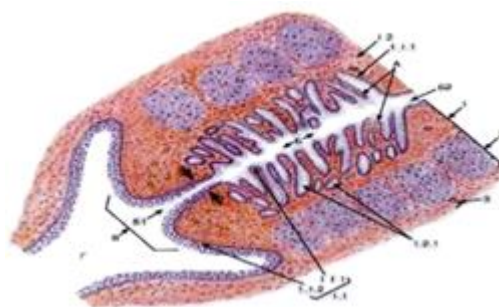
Рис. 16. Цитощетка «Юнона»: *а* — видоизмененная; *б* — обычная

Взятие материала с экзоцервикса производится со всей влагалищной части шейки матки изогнутой цитощеткой (так называемый «обзорный» мазок; рис. 17, *а*). Затем экзоцервикс повторно вытирается ватным тампоном, и в цервикальный канал до внутреннего зева вводится стандартная цитощетка, которая извлекается путем вращения по часовой стрелке не менее 6 раз. Последнее необходимо для того, чтобы щетинки цитощетки попали в железы цервикального канала, поскольку именно там располагаются опухолевоизмененные клетки (рис. 17, *б*). В случае выявления *ad oculos* подозрительных участков на шейке матки с них берется дополнительный мазок 3-й цитощеткой, а при наличии патологических изменений вокруг наружного зева надо взять мазок еще одной стерильной, но уже видоизмененной цитощеткой (рис. 18).

Вокруг наружного зева в обязательном порядке берутся мазки цитощеткой у молодых женщин от начала половой жизни до 45 лет (рис. 19).



а



б

Рис. 17. Техника взятия стандартных мазков: *а* — с экзоцервикса; *б* — эндоцервикса

Рис. 18. Цитощетка для взятия мазка у женщин до 45 лет

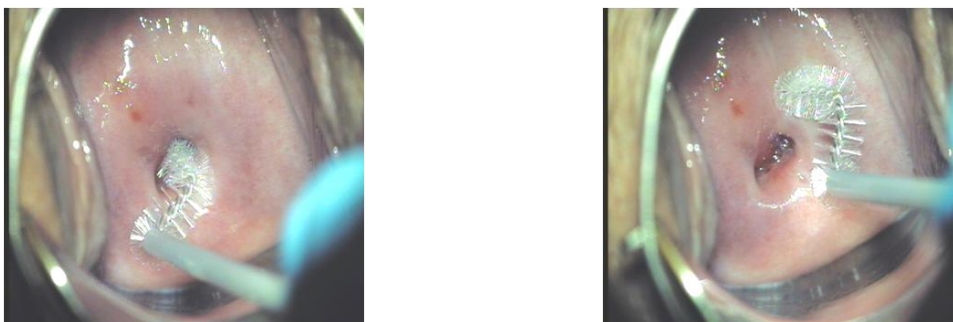


Рис. 19. Техника взятия мазка для цитологического исследования у женщин до 45 лет

Специалист, взявший мазок (врач, медсестра), должен уметь правильно нанести его на стекло. Имеются данные, что при традиционном способе нанесения клеточного материала с цитощетки на предметное стекло, переносится только 20–30 % всех взятых клеток, а остальные остаются на инструменте. Более того, в материале будет содержаться много слизи, элементов крови и воспаления, что не позволит врачу правильно поставить диагноз. Все мазки в зависимости от качества нанесения материала на стекло делятся:

1) на полноценные (адекватные) — мазки хорошего качества, содержат достаточное количество клеток плоского эпителия, эндоцервикса и/или метаплазированных клеток (примесь крови и слизи в таком материале незначительная);

2) недостаточно полноценные (недостаточно адекватные) — в материале отсутствуют клетки эндоцервикса и/или мегаплазированные клетки, а клетки плоского эпителия находятся в достаточном количестве или клеточный состав скудный (примесь крови и/или слизи в таком препарате незначительная);

3) неполноценные (неадекватные) — в таком препарате либо толстый слой материала, не подлежащий цитологической оценке при помощи микроскопии, либо недостаточное количество клеток, что не позволяет судить о наличии или отсутствии патологических изменений. Во взятом материале может преобладать кровь, слизь, элементы воспаления, лизированные клетки при небольшом количестве сохранных эпителиальных клеток (рис. 20).

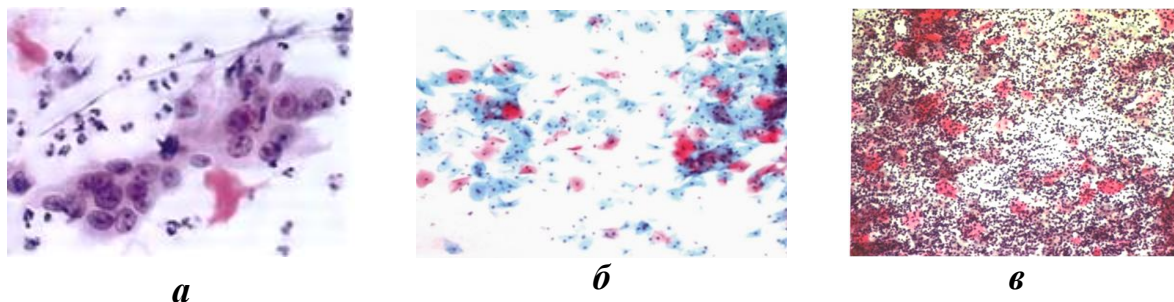


Рис. 20. Клеточный материал с цитощетки на предметном стекле:

a — полноценный мазок; *б* — недостаточно полноценный мазок; *в* — неполноценный мазок

При переносе с цитощетки материала, взятого с экзоцервикса, следует каждой стороной инструмента провести по стеклу, а при эндоцервикальном мазке необходимо цитощетку перемещать по стеклу, вращая ее вокруг своей оси, чтобы на стекле оказались клетки со всех сторон цитощетки (рис. 21).

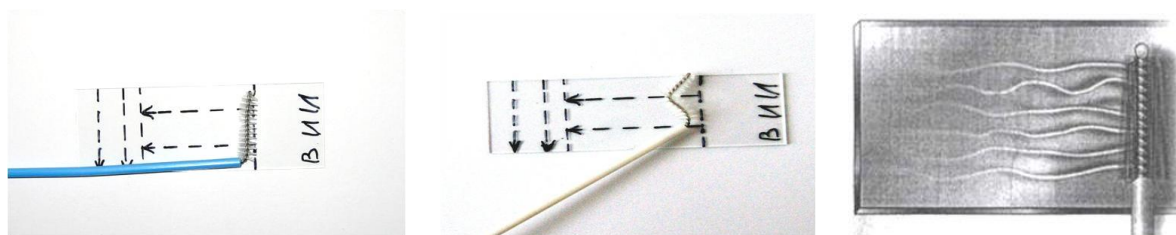


Рис. 21. Нанесение на стекло мазка, взятого с шейки матки, области наружного зева и эндоцервикса различными формами цитощеток

Существуют определенные правила нанесения взятого материала на стекло:

- 1) мазок должен начинаться на расстоянии 1 см от узкого края предметного стекла и заканчиваться примерно в 1,5 см от другого его края;
- 2) мазок не должен достигать длинного края стекла, между мазком и краем предметного стекла должно оставаться расстояние примерно 0,3 см;
- 3) хороший мазок должен быть максимально тонким (максимально приближающимся к однослойному), равномерной толщины (не волнообразным) на всем протяжении;
- 4) клетки в мазке должны быть равномерно распределены, все участки мазка должны хорошо просматриваться и не содержать «толстые участки», состоящие из скопления или комплексов клеток.

Недопустимо наносить содержимое обеих цитощеток, используемых для экзо- и эндоцервикса, на одно стекло. Каждый мазок, взятый с различных участков, наносится на разные стекла. Если в перенесенном на стекло содержимом цитологом обнаруживаются раковые клетки, то возникает необходимость взятия биоптата с шейки и выскабливания цервикального канала. При отсутствии раковых клеток на шейке и наличии их в цервикальном канале показаний к биопсии нет, но в таком случае выполняют соскоб слизистой цервикального канала и полости матки.

Мазок должен быть обязательно маркирован. На стекле следует написать номер исследования. Стекло обычно ставится в специальный контейнер, высушивается в течение 3–5 дней на воздухе и доставляется в цитологическую лабораторию. Сотрудник цитологической лаборатории контролирует маркировку препарата, правильность заполнения направления и регистрирует его в лабораторном журнале.

Направление на цитологическое исследование выписывается врачом, который заполняет все графы и ставит подпись (прил. 1).

МЕТОД ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

В 90-х гг. прошлого столетия был предложен новый цитологический тест для популяционного скрининга РШМ — жидкостная цитология. Это более точный и информативный метод, рекомендованный ВОЗ. В нем также используется окрашивание мазков по Папаниколау, но оценивается полученный материал по усовершенствованной системе Бетесда. В настоящее время это исследование, по мнению большинства ученых, является золотым стандартом популяционного скрининга и уже длительное время используется в экономически развитых странах мира. В Беларуси пилотные исследования начаты только в 2017 г., однако в клиническую практику страны метод еще не внедрен.

В основе жидкостной цитологии лежит взятие материала с шейки матки лишь одной специальной щеткой Cervex-Brush Combi, отличной от применяющихся при традиционной цитологии. Мазки, взятые с экзо- и эндоцервикса одной цитощеткой, помещаются вместе с ее головкой, на которой расположены клетки, в жидкую среду. В виале материал сохраняется в течение 40 дней. Из этой же среды можно приготовить повторно мазок для цитологии и взять анализ для ПЦР на определение различных штаммов ВПЧ. Жидкостная цитология имеет ряд преимуществ перед традиционной (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная оценка традиционной и жидкостной цитологии

Параметры	Метод цитологии	
	традиционный	жидкостной
Количество клеток образца, направляемого в лабораторию, %	От 20 до 30	100
Сохранность клеток	Вариабельная из-за высушивания образца на воздухе	Достаточная, так как высушивание на воздухе исключено; сроки хранения увеличены
Механическое повреждение клеток	Имеется	Исключено
Возможность приготовления дополнительных препаратов	Отсутствует	Имеется
Возможность применения дополнительных методов исследования	Отсутствует	Имеется, в частности — ПЦР для определения ВПЧ
Репрезентативность образца	Не всегда	Постоянная
Количество слоев клеток в микропрепарате	Разное, в зависимости от мастерства специалиста	Монослой («тонкий» мазок)
Распределение клеточного материала в микропрепарате	Неравномерное, с наложением клеток	Равномерное
Примеси в образце (кровь, нейтрофилы и др.) и количество неидентифицированных клеток	Присутствуют, иногда затрудняют идентификацию клеток	Снижены до минимума, количество клеток, не распознанных врачом, не высокое
Визуализация клеток и структур	Определяется забором материала	Постоянно хорошая

Параметры	Метод цитологии	
	традиционный	жидкостной
Размер исследуемой площади мазка, мм	В среднем 50 × 24	10 × 10, 13 × 20 (зависит от тестовой системы)
Длительность исследования; производительность	Стандартная; более затратная	Относительно короткая; высокая
Возможность проведения автоматического скрининга	Не всегда возможен из-за многослойного распределения клеток в препарате	Возможен всегда благодаря монослою

Как видно из табл. 7, методика жидкостной цитологии коренным образом отличается от традиционной. Забор материала щеткой Cervex-Brush Combi осуществляется из переходной зоны, расположенной вокруг наружного зева цервикального канала. При этом во всех случаях захватывается до 1,5 см в диаметре экзоцервикс и до 1 см по длине слизистая цервикального канала, считая от наружного зева. Это переходная зона с метаплазированным эпителием, встречающаяся у женщин в возрасте от начала половой жизни до 45 лет, с которой начинается большинство цервикальных интраэпителиальных неоплазий и ранних карцином шейки матки.

Алгоритм получения материала с шейки матки для жидкостной цитологии:

1. Материал берут до проведения мануального исследования.
2. Шейку матки обнажают в зеркалах.
3. Удаляют тампоном слизь из влагалища.
4. Для взятия образца используют только цитощетки Cervex-Brush Combi (рис. 22, а), поскольку их применение увеличивает количество собранных эндоцервикальных клеток в 2–3 раза.

5. Выступающую часть цитощетки Cervex-Brush Combi вводят в цервикальный канал до плотного касания поверхности шейки матки всеми ее щетинками и производят забор материала (рис. 22, б), для чего щетку поворачивают до 6 раз по часовой стрелке.



Рис. 22. Цитощетка Cervex-Brush Combi и забор материала

6. Аккуратно вынимают цитощетку с биоматериалом из цервикального канала.

7. Открывают крышку виалы NOVArprep, в которой содержится специальная транспортная среда (рис. 23).

8. Щетку помещают в один из боковых сегментов внутри виалы и совершают 6 полукруговых движений с легким нажимом на мембрану.

9. Для отделения головки щетки ее цепляют за фиксатор-выступ в боковой стенке виалы и оставляют в боковом сегменте виалы (рис. 24).



Рис. 23. Виала с жидкостной средой



Рис. 24. Цитощетка в виале

10. Плотно закрывают крышку виалы с оставшейся в ней головкой цитощетки.

11. Содержимое перемешивают, переворачивая флакон несколько раз, затем маркируют фломастером, указав номер пробы и фамилию женщины. Образец отправляют в лабораторию, в которой находится автоматизированный процессор для приготовления и окрашивания цитологических препаратов.

Автоматизированный процесс приготовления мазка поэтапно представлен на рис. 25.

Полученный препарат врач просматривает под микроскопом, описывает и дает заключение.

В настоящее время на территории Беларуси единственным оборудованием для жидкостной цитологии является автоматический процессор NOVACYT NOVArprep (Франция), использующий 2 технологии седиментации и пассивной фильтрации, которые позволяют сохранять весь клеточный материал, морфологию клеток и повышают качество монослоя.



a



б



в



г



д



e

Рис. 25. Автоматизированный процесс для приготовления цитологических препаратов и окрашивания их по Папаниколу:
a — стряхивание клеток с цитощетки в фиксирующий раствор виалы; *б* — подготовка образцов для смешивания; *в* — смешивание с помощью аппарата PrepMate; *г* — центрифугирование и удаление супернатанта; *д* — приготовление тонкослойных препаратов и окрашивание по Папаниколу; *e* — препарат, готовый для работы врача-цитолога

После детального изучения нового метода были выявлены следующие преимущества жидкостной цитологии:

1. Высокое качество получаемого биоматериала, поскольку взятый посредством специальной щеточки (Cervex-Brush Combi) эпителиально-клеточный материал с большей части поверхности шейки матки и из шеечного канала полностью попадает в контейнер с раствором. В мазке значительно снижается содержание детрита, элементов крови, слизи благодаря наличию в контейнере специального фильтра, что позволяет сконцентрировать патологические клетки в препарате и детально оценить особенности морфологии ядра и цитоплазмы. Стабилизирующий раствор препятствует повреждению и высыханию клеток, сохраняет морфологические и молекулярно-биологические их свойства, предотвращает бактериальное загрязнение пробы.

2. Стабилизирующий раствор (NOVAprep Preservative Solution) позволяет долго сохранить (до 4 месяцев) образец в обычных условиях для его дальнейшей транспортировки в лабораторию.

3. Быстрое приготовление препаратов (производительность — 60 мазков в час).

4. Возможность приготовления дополнительных цитологических препаратов из одного образца биоматериала без повторного визита на прием к гинекологу.

5. Стандартизированная методика окрашивания по Папаниколау (рис. 26) способствует минимизации ошибок.

6. Контейнер NOVAprep отличается от других контейнеров (ThinPrep, ThreePath, CYTOScreen и др.) возможностью работать с клеточным материалом при закрытой крышке (крышка содержит отверстие, закрытое резиновой пластиной), что препятствуют перекрестной контаминации образцов. Внутри контейнера имеются ребра, позволяющие легко отделить головку комбинированной щетки и оставить ее в виале, что дает возможность сохранить весь клеточный материал в контейнере.

7. В процессе существует процедура фильтрации, концентрирования и разведения клеток, полностью сберегающая морфологию и объем клеток, а этапы принудительной фильтрации или центрифугирования полностью отсутствуют. Используются также запатентованные расходные материалы, которые обеспечивают высокую точность исследования.

8. Одной пробы биоматериала достаточно не только для приготовления мазков, но и для его исследования с помощью дополнительных методов диагностики (ПЦР-исследования на наличие ВПЧ, иммуноцитохимического исследования для определения экспрессии белков p16 и Ki-67, являющихся маркерами ВПЧ и цервикальных неоплазий).

Таким образом, в настоящее время для снижения показателей заболеваемости и смертности от РШМ необходима модернизация существующей традиционной цитологии за счет использования метода жидкостной цитологии для популяционного скрининга.

Следует подчеркнуть, что основным преимуществом жидкостной цитологии перед традиционной является ее высокая чувствительность и специфичность (табл. 8).

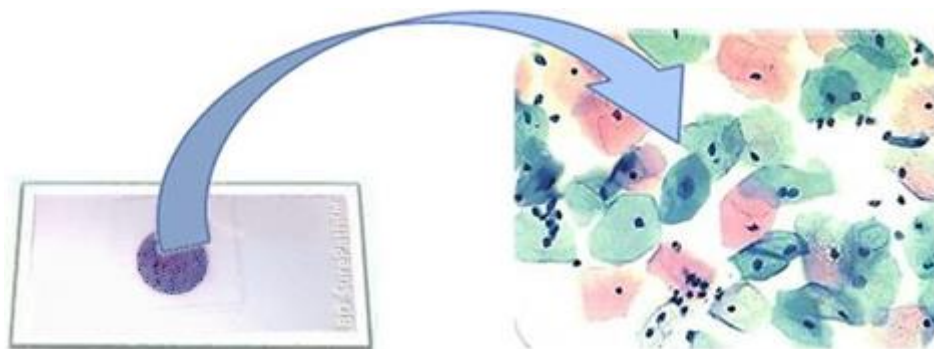


Рис. 26. Вид окрашенных клеток в мазке под микроскопом

Таблица 8

Показатели традиционного и жидкостного методов цитологии

Показатели	Традиционный метод, %	Жидкостная цитология, %
Чувствительность	34,5–89,0	71,4–95,0
Специфичность	36,0–76,9	58,0–76,2

Метод жидкостной цитологии перед традиционным имеет целый ряд преимуществ, перечисленных ранее, и лишь незначительное число недостатков. К последним относятся сложная технология подготовки и окраски мазков, переход на отличные от традиционной цитологии методики, а также высокая стоимость оборудования.

В связи со значительными преимуществами методика жидкостной цитологии стала широко использоваться для популяционного скрининга в США, Канаде, Великобритании и во многих странах Евросоюза.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА

Для выполнения популяционного скрининга в последние годы появились общие рекомендации в различных странах с учетом требований ВОЗ:

1. Американское онкологическое общество (American Cancer Society): считает целесообразным проводить взятие мазков 1 раз в год через 3 года после начала половой жизни, но не позднее 21 года.

2. Европейское руководство (European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening) рекомендует брать мазки 1 раз в 3 года, начиная с 20 лет.

3. Министерством здравоохранения Республики Беларусь вопрос окончательно не решен, поэтому остаются старые рекомендации: 1 раз в год всем женщинам старше 18 лет, которые живут половой жизнью (постановление

№ 92 12.10.07), хотя комиссия ВОЗ считает целесообразным в Беларуси брать мазки для популяционного скрининга с 25 лет 1 раз в 5 лет.

Отработаны определенные противопоказания, когда не следует брать анализ для жидкостной цитологии. Установлено, что мазок будет малоинформативным при взятии его ранее чем через 48 ч после полового акта, во время менструации, в период лечения генитальной инфекции, ранее 48 ч после кольпоскопии с уксусной кислотой или раствором Люголя, после вагинального исследования, спринцевания, введения тампонов или спермицидов.

Отработаны следующие рекомендации, в каких случаях нужно брать мазок для жидкостной цитологии:

- планирование беременности;
- нарушение или сбой менструального цикла (слишком короткий или удлиненный цикл, частые задержки);
- бесплодие;
- наличие нескольких сексуальных партнеров; раннее (до 17 лет) начало половой жизни;
- гинекологическая патология вирусной этиологии (ВПЧ-инфекция, остроконечные кондиломы, генитальный герпес и пр.);
- длительный прием противозачаточных и гормональных препаратов;
- беспричинное появление влагалищных выделений;
- подготовка к установке контрацептивных средств (внутриматочной спирали и т. п.).

Для подготовки к цитологическому исследованию методом жидкостной цитологии также необходимо:

- сдавать анализ не ранее 5 дней после окончания менструации и не позднее, чем за 5 дней до предполагаемого начала очередной менструации;
- воздержаться от половых контактов за 1–2 дня до проведения диагностики;
- за 1–2 дня до проведения взятия мазка не принимать ванну, а для личной гигиены ограничиться душем;
- за 48 ч до анализа не проводить спринцевания, не использовать средства для интимной гигиены, спермициды, влагалищные свечи или кремы, содержащие лекарственные вещества.

В результате многочисленных исследований установлено, что жидкостная цитология — это наиболее информативный метод цитологического выявления предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ. Она обеспечивает снижение количества неудовлетворительных результатов на 43–81 % и увеличивает выявление HSIL на 64,4 %. Более того, применение жидкостной цитологии способствует повышению обнаружения всех значимых цитологических изменений, характерных для HSIL и LSIL, на 98,1 %, а для РШМ — на 100 %.

ИММУНОЦИТОХИМИЯ

В тех случаях, когда в цитологических мазках обнаружены ASC-US или LSIL, для решения вопроса о необходимости проведения пациентке биопсии выполняют иммуноцитохимию взятого мазка, в основе которой лежит иммунологическая реакция «антиген — антитело».

Иммуноцитохимия — это метод молекулярной иммунологической диагностики, позволяющий идентифицировать клеточные антигены. Определение биомаркеров p16 и Ki-67, которые являются онкогенами неопластической трансформации эпителия экзо- и эндоцервикса и связаны с онкогенной активностью всех типов ВПЧ высокого онкогенного риска, стали применять в последнее время. Эта методика способствует более точной диагностике дисплазий, обладающих пролиферативным потенциалом. Использование в скрининге биомаркеров цервикального предрака и дисрегуляции клеточной пролиферации, таких как p16 и Ki-67, имеющих чувствительность в 99,9 % позволяет обнаружить CIN II в 96,4 %. Анализ полученных данных жидкостной цитологии и исследования онкомаркера p16 дает возможность врачу разработать для пациентки оптимальную программу дальнейшего лечения и/или профилактики предракового заболевания. В случае, если p16 в диспластических клетках в мазках с шейки матки у женщины не определяется, то заболевание имеет низкий онкологический риск. Если же p16 обнаружен, то есть результат положительный, то это свидетельствует о возможном развитии злокачественного процесса. В данном случае врач должен проводить специальное лечение даже при отсутствии цитологических результатов, подтверждающих наличие предрака, и информировать пациентку о необходимости дальнейшего обследования.

Наличие увеличенного содержания Ki-67 свидетельствует о присутствии опухолевых клеток, находящихся в активной фазе всего клеточного цикла. В нормальном эпителии шейки матки положительная реакция Ki-67 имеется только в ядрах базального слоя.

Экспрессия Ki-67 зависит от степени поражения: при LSIL уровень онкомаркера равен 25,0 %, HSIL — 65,5 %, РШМ — 68,0 %.

Иммуноцитохимию целесообразно в первую очередь проводить при изменениях плоского эпителия LSIL, при наличии атипичных клеток неясного значения плоского (ASC-US) и железистого (AG-US) эпителия. Определение онкогенов p16 и Ki-67 для более точной оценки интраэпителиальных неоплазий — это новый современный метод дополнительной уточняющей диагностики предраковых заболеваний шейки матки.

ВАРИАНТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА

В настоящее время в мире апробировано 5 вариантов популяционного скрининга РШМ. Кроме цитологического метода, представленного традиционной и жидкостной цитологией, существуют еще 4.

Второй метод популяционного скрининга состоит из комбинации *Pap*-теста и выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ. По-другому его называют Ко-тестирование. Как дополнительный метод выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ его используют в популяционном скрининге женщин старше 30 лет, а также после электроэксцизии шейки матки в случае получения атипических клеток в удаленном материале. Этот метод в качестве популяционного скрининга был одобрен еще в 2007 г. FDA. Однако дополнительное использование к цитологическому исследованию Cobas ВПЧ-теста увеличивает чувствительность второго метода популяционного скрининга только на 2 %, в связи, с чем он редко применяется.

Третий метод — тест триажа, то есть «сортировки». Суть его заключается во взятии мазка для цитологического исследования на первом этапе, и только при наличии в мазках ASC-US и LSIL он дополняется генотипированием высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Метод рекомендуют использовать у молодых женщин для определения необходимости длительного наблюдения за ними в последующем.

Четвертый метод популяционного скрининга представлен первичным ВПЧ-исследованием, а затем, только если этот тест позитивный, следует брать мазки для цитологии. ВПЧ низкого онкогенного типа в скрининге не участвуют, определяют лишь типы высокоонкогенного ВПЧ. Обнаружение при ПЦР 16-го и 18-го генотипов ВПЧ свидетельствует о высоком риске наличия у женщины цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II и CIN III). По мнению ученых, эта тактика является самой значимой для женщин в возрасте от 30–35 лет, поскольку имеет максимальную чувствительность для выявления атипизма в клетках экзо- и эндоцервикса. В случае начала популяционного скрининга с ВПЧ-тестированием следующий этап (цитологический) требуется проводить только у 10–15 % женщин, у которых обнаружены положительные результаты ВПЧ-тестирования.

По данным профессора В. Н. Беляковского, использование ВПЧ-теста на первом этапе позволяет увеличить выявление предракового заболевания и РШМ в 16 раз по сравнению с цитологическим методом.

Совет Министров Республики Беларусь в 2017 г. издал постановление о необходимости проведения пилотных исследований популяционного скрининга путем определения высокоонкогенных штаммов ВПЧ с последующей автоматизированной жидкостной цитологией в тех случаях, когда были обнаружены высокоонкогенные типы вирусов. Всего запланировано было провести 651 тыс. исследований: в Брестской, Минской и Гомельской областях по 97 500 тестов, в Витебской — 82 500, Гродненской и Могилевской — по 70 500, в г. Минске — 135 000.

Последний, пятый метод популяционного скрининга — это определение с помощью ПЦР 2 типов ВПЧ — 16-го и 18-го без последующего цитологического исследования. За пациентками с положительным результатом ведется наблюдение, и все-таки у них следует брать мазки с экзо- и эндоцер-

викса для цитологического исследования. Большинство ученых считает, что выполнения одного теста ВПЧ-генотипирования не только недостаточно, но и малоэффективно.

Чувствительность *Pap*-теста для выявления HSIL/CIN III составляет 91 %, при ВПЧ-тесте — 99 %. Последний тест является наиболее приемлемым для популяционного скрининга, хотя и более дорогостоящим.

В настоящее время в Беларуси на базе РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александра проводят пилотные исследования популяционного скрининга с использованием четвертого метода.

ТАКТИКА ВРАЧА ПРИ ПОПУЛЯЦИОННОМ СКРИНИНГЕ

Исходя из общей схемы проведения популяционного скрининга, которая представлена на рис. 27, на I этапе женщина оформляет информированное согласие, где указано, с какого возраста начинается исследование, через какой срок оно повторяется, когда и по каким показателям оно заканчивается, сколько лет длится. Врач также информирует пациентку о правилах проведения исследования после выявления предрака или РШМ.



Рис. 27. Этапы популяционного скрининга

Для контроля за выполнением всех этапов популяционного скрининга информация о женщине, давшей согласие на участие на приеме в женской консультации, вносится в электронную базу данных всех участников исследования.

Врач женской консультации, занимающийся популяционным скринингом, после взятия мазков должен поинтересоваться ответом в течение 10–15 дней и, в зависимости от полученных результатов, перейти к выполнению следующего этапа исследования.

При обнаружении неинформативного мазка или мазка с изменениями типа ASC-US, а также с цитологической картиной предраковых или раковых изменений женщина в ближайшее время приглашается акушеркой на прием к врачу. В первом случае повторно берется мазок с экзо- и эндоцервикса для цитологического исследования, во втором — выполняется прицельная биопсия с шейки матки и отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки. Биопсия выполняется после простой и расширенной кольпоскопии и с наиболее подозрительных участков шейки матки. После получения результатов исследования материала, отправленного в патологоанатомическую лабораторию, врач, ознакомившись с заключением, обследует пациентку, имеющую один из диагнозов (CIN I, CIN II, CIN III или РШМ), дальше согласно национальным гинекологическим и онкологическим стандартам. После завершения обследования пациенток с CIN I и CIN II лечат в женской консультации, а с CIN III и РШМ направляют в онкологическое учреждение.

Пролеченные женщины, участвующие в популяционном скрининге с диагнозом LSIL и HSIL (CIN I–III), наблюдаются в течение 5 лет в женской консультации, осматриваясь один раз в год. С карциномой шейки матки в течение первых 2 лет пациентки приглашаются на осмотр каждые 3 месяца в онкологическое учреждение. В дальнейшем все они состоят на учете в женской консультации в течение всей жизни, посещая врача 1 раз в год, а на третьем, четвертом и пятом годах после завершения лечения осматриваются акушером-гинекологом 2 раза в течение года. В основную группу по популяционному скринингу они уже не входят.

Следует отметить, что в Республике Беларусь до настоящего времени проходили пилотные исследования по жидкостной цитологии и первичному ВПЧ-скринингу с последующей цитологией. Женщинам, не вошедшим в исследуемую группу, для исключения предраковых заболеваний и РШМ проводили профилактические осмотры, существовавшие и ранее в Беларуси. Мазки с экзо- и эндоцервикса брали у женщин с начала половой жизни каждые 3 года и окрашивали по методу Папенгейма. После 65 лет этих пациенток переводили на оппортунистический скрининг, то есть они обращались к врачу самостоятельно при появлении жалоб.

После завершения пилотных исследований Министерство здравоохранения Республики Беларусь издало приказ № 1505 от 31.11.2021 г. с инструкцией «О порядке проведения скрининга рака шейки матки», согласно которой популяционный скрининг РШМ следует проводить женщинам в возрасте от 30 до 60 лет путем определения ВПЧ на шейке матки (ВПЧ-тест) с помощью ПЦР 1 раз в 5 лет.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

Задача 1. Женщина, 30 лет, без жалоб со стороны гениталий, обратилась самостоятельно к гинекологу женской консультации для обследования и взятия мазков с шейки матки.

Как называется это обследование? Какой цитологический метод в этом случае использовать? Какие цитощетки применяются для одного и второго метода?

Ответ. Был выполнен оппортунистический (неорганизованный) скрининг. Можно использовать *Pap*-тест традиционным и жидкостным методом. В первом случае применяются 2 цитощетки «Юнона»: берутся мазки из экзо- и эндоцервикса и наносятся на 2 стекла. Во втором случае берется один мазок, но сразу с экзо- и эндоцервикса. Манипуляция выполняется щеткой Cervex-Brush Combi, а затем ее опускают в виалу со специальной средой.

Задача 2. В 2 мазках, взятых из шейки матки, получено цитологическое заключение HSIL (CIN II).

Как оно расшифровывается? Какое дальнейшее обследование следует провести в женской консультации и какой результат может быть в конечном итоге? Из каких отделов шейки матки были взяты мазки?

Ответ. Мазки были взяты из экзо- и эндоцервикса. Изменение плоского эпителия высокой степени злокачественности HSIL (high-grades squamous intraepithelial lesion) CIN II (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). Пациентке необходимо выполнить простую и расширенную кольпоскопию и с наиболее подозрительного участка взять прицельную (точечную) биопсию. Одновременно выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки. Полученный материал следует отправить для гистологического исследования. В конечном итоге скорее всего будет CIN II, так как она редко переходит в CIN III и раковый процесс.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. В поликлинике проводится популяционный скрининг РШМ. У врачей акушеров-гинекологов есть возможность его выполнения различными методами.

Какой из 5 методов врач выберет и почему? Охарактеризуйте каждый метод.

Задача 2. Врач акушер-гинеколог получил ответ от цитолога на мазки, взятые из экзо- и эндоцервикса. В первом случае — мазок адекватный, во втором — неадекватный.

О чем они говорят? Какие мазки по внешнему виду цитологического материала существуют? Дайте каждому из них характеристику.

Задача 3. Пациентка 25 лет принимала участие в популяционном скрининге традиционным цитологическим методом. В мазке с эндоцервикса врач обнаружил LSIL.

Какова дальнейшая тактика врача акушера-гинеколога? В каком случае надо лечить этот вид легкой степени дисплазии, а каком — не надо?

Задача 4. Пациентка находится на диспансерном учете у врача акушера-гинеколога после сеанса фотодинамической терапии по поводу HSIL (CIN III).

Из каких участков шейки матки ей надо брать мазки? Какими инструментами и как? Как часто надо брать мазки после подобного рода лечения? Сколько пациентке необходимо наблюдаться в женской консультации?

Задача 5. Врач получил цитологическое заключение по мазкам, взятым из экзоцервикса женщины: ASC-US.

Что оно означает? Какая тактика дальнейшего обследования? Опишите подробно необходимые для обследования методы.

Задача 6. К врачу на осмотр пришла пациентка 56 лет после операции экстирпации матки с придатками по поводу пограничной опухоли яичника, до обнаружения которой участвовавшая в популяционном скрининге. Патологии в мазках с шейки матки не было.

Надо ли ей брать мазки с культы влагалища? Почему? Уточните временной интервал обследования в данном случае.

Задача 7. После взятия мазков с шейки матки на цитологию во время кольпоскопии был получен ответ: неадекватный мазок (лизирован, клеточных элементов нет).

Какие ошибки совершил акушер-гинеколог? Перечислите и охарактеризуйте 3 вида мазков по адекватности. В каких случаях у пациентки не следует брать мазки, так как они будут неинформативны?

Задача 8. Женщина обратилась к врачу акушеру-гинекологу по настоянию мужа, так как у него на половом члене появились кондиломы. При осмотре патологии на экзоцервиксе не обнаружено. Выполнили цитологическое исследование с шейки матки и цервикального канала, изменений так же не было, после чего были взяты мазки на ПЦР. Обнаружен ВПЧ в эндоцервиксе.

Какие вирусы обнаружены? К какой группе они относятся? Кто из партнеров должен лечиться, а кто может продолжать наблюдение?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. / А. В. Прохоров [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. Минск : Новое знание, 2019. Ч. 2. Частная онкология. 480 с.
2. *Руководство по онкологии* : в 2 т. / под общ. ред. О. Г. Суконко. Минск : Беларус. энцыклап. імя П. Броўкі, 2016. Т 2. 440 с.
3. *Литвинова, Т. М.* Рак шейки матки : учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова, С. Е. Шелкович. Минск : БГМУ, 2013. 57 с.

Дополнительная

4. *Русакевич, П. С.* Скрининг и диагностика предрака и рака шейки матки. Клиническая интерпретация цитологического мазка по Папаниколау (жидкостная технология BDSurePathTM) и иммуноцитохимическая оценка маркеров пролиферации в методике «CINtec®Plus» : учеб.-метод. пособие / П. С. Русакевич, Д. В. Бурьяк. Минск : БелМАПО, 2020. 70 с.
5. *Русакевич, П. С.* Роль цитологического метода в исследовании шейки матки : учеб.-метод. пособие ; в 2 ч. / П. С. Русакевич, О. А. Ерохина, С. Е. Шелкович. Минск : БелМАПО, 2013. Ч 1. 111 с.
6. *Полонская, Н. Ю.* Цитологическое исследование цервикальных мазков — Пап-тест / Н. Ю. Полонская, И. В. Юрасова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.
7. *Об изменении приказов* Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 фев. 2018 г. № 117 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Бел. от 31 нояб. 2021 г. № 1505. Минск, 2021. 50 с.

**ФОРМА БЛАНКА ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО НАПРАВЛЕНИЯ
НА ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (РЕГЛАМЕНТИРОВАНА
ПРИКАЗОМ № 787 МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ОТ 28.09.2007 г.)**

Наименование организации здравоохранения _____	Приложение № 33 Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «28» сентября 2007 г. № 787
Поликлиника № _____, женская консультация № _____, № исследования _____, год _____ Централизованная цитологическая лаборатория	
Фамилия, инициалы, возраст	
адрес	
откуда взят мазок	
Последние месячные _____, менопауза ___ лет; профилактический осмотр, обследование _____ дата Клинически здорова, беременность ___ нед., эктопия шейки матки, полип эндоцервикса, воспаление (опухоль) придатков матки, маточное кровотечение, подозрение на рак _____ (чего) Предыдущее цитологическое исследование № ___ « ___ » _____ 20__ г. Врач акушер-гинеколог _____ Акушерка _____	
ЦИТОГРАММА	РЕКОМЕНДАЦИИ
Неинформативный мазок _____ Цитограмма без особенностей _____ Воспалительный тип мазка _____ Трихомонады _____ грибы _____ Вирусное поражение _____ Наличие клеток эндометрия (фаза цикла, постменопауза) _____ CIN I _____ CIN II _____ CIN III _____ Подозрение на рак _____ Рак _____	Исследование повторить _____ Цитологический контроль после противо- воспалительного лечения _____ Углубленное обследование (кольпоскопия, прицельная биопсия, выскабливание цервикального канала и эндометрия; УЗИ) Повторный мазок через ___ мес./год Направить в онкологический диспансер « ___ » _____ 20__ г. Врач-цитолог _____ подпись

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	4
Общие сведения о вторичной профилактике рака	6
Эпидемиология рака шейки матки.....	9
Вирус папилломы человека и его характеристика	12
Предраковые заболевания шейки матки	15
Популяционный скрининг рака шейки матки	17
Традиционный цитологический метод	18
Метод жидкостной цитологии.....	28
Общие рекомендации проведения популяционного скрининга	33
Иммуноцитохимия.....	35
Варианты популяционного скрининга	35
Тактика врача при популяционном скрининге.....	37
Самоконтроль усвоения темы.....	39
Список использованной литературы	41
Приложение	42

Учебное издание

Литвинова Татьяна Михайловна
Русакевич Петр Сергеевич
Косенко Ирина Александровна и др.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 04.03.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,3. Тираж 40 экз. Заказ 80.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1003-7

