

Статья поступила в редакцию 8.06.2019 г.

Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С.,
Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Разумова В.А., Кратовский А.Ю.
Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово,
Кемеровская городская клиническая поликлиника № 20,
г. Кемерово, Россия

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Цель – сравнить различные цитологические методы исследования в ранней диагностике рака шейки матки.

Материалы и методы. 145 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся в женскую консультацию в ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 20», исследованные цитологическими, статистическими методами. Всем женщинам проведен цитологический скрининг путем технологии ПАП-теста и жидкостной.

Результаты. При определении чувствительности, специфичности и прогностической ценности цитологического скрининга путем ПАП-теста и жидкостной получены следующие результаты: чувствительность жидкостной цитологии оказалась выше ПАП-теста и составила 70,0 %, в то время как ПАП-теста – 60,0 %. Специфичность жидкостной цитологии сопоставима с ПАП-тестом (86,0 % и 88,0 %, соответственно). Прогностическая ценность положительного результата теста жидкостной цитологии составила 75,0 %, ПАП-теста – 87,0 %. Однако прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии значительно выше, чем у ПАП-теста (83,0 % и 55,0 %, соответственно).

Заключение. Нами установлено, что вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Однако, жидкостная цитологическое исследование позволяет уменьшить число негативных результатов. В настоящее время в программу организованного скрининга требуется широкое внедрение более эффективных методик – выявление ДНК вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины; цитологический скрининг путем ПАП- теста и жидкостный.

Elgina S.I., Zolotorevskaya O.S., Zakharov I.S., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y.
Kemerovo State Medical University,
Clinical Polyclinic N 20, Kemerovo, Russia

CYTOLOGICAL SCREENING FOR CERVICAL CANCER DIAGNOSING

Objective – to study the advantages of liquid-based cytology in comparison with Pap test in early diagnosis of cervical cancer.

Materials and methods. The clinical records of 145 women of reproductive age were analysed. The women had applied to antenatal clinic in Clinical Polyclinic N 20 were studied by clinical, laboratory, statistical methods. All women underwent cytological screening both with a technology such as the PAP test and a liquid-based one.

Results. While estimating sensitivity, specificity and prognostic value of the cytological screening, the following findings were received: The sensitivity of liquid-based cytology was 70.0 % while that of the Pap test – 60.0 %. The specificity of liquid-based cytology (86.0 %) was lower than that of the PAP test (88.0 %). The prognostic value of the positive result of the liquid-based cytology test (75.0 %) was identical to the PAP test (87.0 %) prognostic value. However, the prognostic value of the negative result of the liquid-based cytology test (83.0 %) was much higher than that of the PAP test (50.0 %).

Conclusion: We identified that both screenings have similar prediction value for disease probability. However liquid-based cytology test allows reducing the number of negative results. Currently a wide application of more efficient methods – detection of Human Papilloma Virus DNA of high oncogenic risk – is required for the well-arranged screening program.

KEY WORDS: women of reproductive age; liquid cytology; PAP test.

За последнее десятилетие (2007-2017 гг.) распространенность рака шейки матки увеличилась с 109,6 до 122,3 случаев на 100 тыс. населения. Активно были выявлены 42,3 % пациентов. Удельный вес больных с запущенными стадиями опухолевого процесса за этот период почти не изменился: 9,9 % в 2007 г. и 9,3 % в 2017 г. [1-3].

Установлено, что среди всех злокачественных новообразований рак шейки матки является одним из немногих, который хорошо поддается контролю при помощи скрининга. Выявление плоскоклеточных эпи-

телиальных поражений шейки матки является основным методом для снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки [4-6].

Все диагностические методы обследования шейки матки предназначены для исключения предрака и рака [7-9]. Международная федерация акушеров-гинекологов рекомендует в качестве скрининга цитологическое тестирование (до 60 лет) и тестирование на вирус папилломы человека (до 65 лет) каждые 5 лет [10].

Общество гинекологов-онкологов и Американское общество колоноскопии и цервикальной патологии с 2015 года рекомендует первичный скрининг только на вирус папилломы человека для женщин в возрасте 25 лет и старше [11].

Всемирная организация здравоохранения (2014) рекомендует в качестве скрининга тестирование на вирус папилломы человека, цитологическое и визу-

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56.
E-mail: elginas.i@mail.ru

альное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе 30–49 лет [12].

В большинстве стран применяются программы организованного скрининга, включающие в основном цитологическое исследование. Цитологическое исследование проводится разными методами. Основным методом диагностики рака шейки матки является цитологическое исследование материала с шейки матки, предложенное Папаниколау в сороковых годах прошлого века (ПАП-тест). Жидкостная цитология подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала, возможность взятия мазка во время менструации [13–16]. Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частичной или полностью автоматизирована [17–19].

В Кемеровской области, согласно приказу ДОЗН, жидкостная цитология применяется с 2016 года. В 2017 году вышли клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных)», согласно которым проведение скрининга на рак шейки матки возможно как путем жидкостной цитологии, так и ПАП-теста [20].

В связи с актуальностью проблемы ранней диагностики рака шейки матки изучение различных методов цитологического скрининга представляет научный интерес.

Цель исследования – сравнить различные цитологические методы исследования в ранней диагностике рака шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20» г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с

поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль.

Объектом явились 145 женщин, исследованные цитологическими, клинико-анамнестическими, статистическими методами.

Критерии включения в исследование: женщины, территориально прикрепленные к ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», проживающие на территории Кемеровской области, обратившиеся в женскую консультацию для планового гинекологического осмотра. Критерии исключения из исследования: девушки-подростки до 18 лет включительно, отсутствие информированного согласия для участия в исследовании.

Диагноз при обращении у женщин поставлен в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ 10). Всем женщинам выполнен цитологический скрининг путем жидкостной технологии и ПАП-теста.

Интерпретация ПАП-теста проведена в соответствии с клиническими рекомендациями: норма, воспалительный тип, дискареоз, клетки подозрительные на рак или карциному, рак. Результаты жидкостной цитологии интерпретированы в соответствии с терминологической системой Бетesda: негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности; цитограмма в пределах нормы (воспалительный мазок); атипические клетки многослойного плоского или железистого эпителия неясного значения (ASC-US, AGC); низкая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (L-SIL, легкая дисплазия, ВПЧ инфекция); высокая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (H-SIL, умеренная, тяжелая дисплазия) или атипические железистые клетки (NOS); плоскоклеточный рак (Squamous cell carcinoma) или эндоцервикальная аденома карцинома (AIS) [20].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). После получения результатов исследования для каждого скрининга определены чувствительность, специфич-

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗОЛОТОРЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ КО КГКП № 20», г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: isza@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadmimoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

РАЗУМОВА Виктория Анатольевна, студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatraz@mail.ru

КРАТОВСКИЙ Алексей Юрьевич, студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: milkeyoslow@gmail.com

ность и прогностическая ценность. Результаты исследования были обработаны с помощью Statistics Trial и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил 37 лет (min = 21 год; max = 69 лет).

При первичном обращении гинекологически здоровыми были 34 женщины (23,5 %). Цервицит диагностирован у 53 женщин (36,6 %); кольпит — у 49 (33,8 %); нарушение менструального цикла — у 18 (12,4 %); миома матки — у 17 (11,7 %); аденомиоз — у 13 (8,9 %); полип эндометрия — у 11 (7,6 %).

34 женщины (23,5 %) ранее в анамнезе имели эрозию шейки матки, одной из них проведена диатермокоагуляция шейки матки.

Обследование на ВПЧ было проведено 19 женщинам (13,1 %), и выявило наличие ВПЧ высокого онкогенного риска у 5 женщин (3,5 %).

Результаты цитологического скрининга путем ПАП-теста показали: норму у 107 женщин (73,7 %); воспалительный тип — у 28 (19,3 %), дисплазию — у 5 (3,5 %), плоскоклеточную метаплазию — у 1 (0,7 %). У 4 женщин (2,8 %) забор материала был неадекватный.

Результаты цитологического скрининга путем жидкостной цитологии показали: негативный результат — у 85 женщин (58,7 %); цитограмма в пределах нормы (воспалительный мазок) — у 37 (25,5 %); атипичные клетки многослойного плоского эпителия неясного значения — у 10 (6,9 %); низкая степень эпителиального плоскоклеточного поражения — у 13 (8,9 %).

Всем женщинам (37 чел. или 26,9 %) с воспалительными изменениями в мазках проведена санация влагалища и шейки матки с последующим повторным контрольным цитологическим исследованием. Цитологический скрининг в данной группе женщин показал отсутствие воспалительного типа мазка путем ПАП-теста у всех женщин с ранее выявленной цитограммой воспаления, сохранение воспаления путем жидкостной цитологии у 9 женщин (6,2 %). Увеличение числа предраковых изменений и рака шейки матки после санации не обнаружено в двух методах.

23 женщинам (15,9 %), имеющим аномальные цитологические результаты и расхождение ПАП-тес-

та и жидкостной цитологии, под контролем кольпоскопии проведена биопсия шейки матки, которая показала наличие дисплазии первой степени у 3 женщин (13,0 %), второй — у 6 (26,1 %), третьей — у 4 (17,4 %), рака шейки матки в пределах инвазии — у 8 (34,8 %), «0» стадии — у 2 женщин (8,7 %). Женщины с дисплазией шейки матки второй степени и выше, раком шейки матки по результатам гистологического исследования были консультированы онкогинекологом, патология шейки матки подтверждена. В дальнейшем всем женщинам, в зависимости от степени и стадии процесса, выполнена диатермокоагуляция шейки матки с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала, либо оперативное лечение.

При определении чувствительности, специфичности и прогностической ценности получены следующие результаты: чувствительность жидкостной цитологии оказалась выше ПАП-теста и составила 70,0 %, в то время как ПАП-теста — 60,0 %. Специфичность жидкостной цитологии сопоставима с ПАП-тестом (86,0 % и 88,0 %, соответственно). Прогностическая ценность положительного результата теста жидкостной цитологии была 75,0 %, ПАП-теста — 87,0 %. Однако прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии значительно выше, чем у ПАП-теста (83,0 % и 55,0 %, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга рака шейки матки. Цитологическое исследование мазков с использованием различных методов является первым и основным инструментом скрининга.

Нами установлено, что вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сделать выводы, что результаты жидкостной цитологии сопоставимы с ПАП-тестом. Однако жидкостное цитологическое исследо-

Information about authors:

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZOLOTOREVSKEYAYA Olga Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Clinical Polyclinic N 20, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

MOSES Vadim Geliyevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

RAZUMOVA Victoria Anatolyevna, 6th year student, faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatraz@mail.ru

KRATOVSKY Alexei Yuryevich, 6th year student, faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. Email: milkeysoslow@gmail.com

вание позволяет уменьшить число негативных результатов. В настоящее время в программу организованного скрининга требуется широкое внедрение более эффективных методик — выявление ДНК вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Axel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6-15. Russian (Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6-15.)
2. Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology /Ed. VN Serova, GT Sukhikh, VN Prilepsky, VE Radzinsky. 2-nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p. Russian (Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.)
3. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. National guidelines on gynecology /Ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
5. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing doctors /Ed. SI Rogovskoy, EV Lime. M.: Editorial office of the magazine Status Praesens, 2014. 832 p. Russian (Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей /под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.)
6. Clinical colposcopy: practical guidance /BS. Apgar, GL Brotsman, M Spitzer; trans. from english. Ed. VN Prilepsky, TN Bebnovoy. M.: Practical medicine, 2014. 384 p. Russian (Клиническая кольпоскопия: практическое руководство /Б.С. Ангар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.)
7. Rogovskaya SI. Papillomaviral infection in women and cervical pathology. M., 2014. 192 p. Russian (С.И. Роговская. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 192 с.)
8. Korolenkova LI. Cervical trapithelialneoplasias and early forms of cervical cancer: the clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M., 2017. 300 p. Russian (Короленкова Л.И. Цервикальные тразителлиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.)
9. Global Guidance for Cervical Cancer Prevention and Control. FIGO. October, 2009.
10. Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP): Interim clinical guidance for primary hrHPV testing 2015.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 704, June 2017.
12. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. WHO 2nd-ed. 2014. 393 p.
13. «On approval of the order of rendering medical assistance on the profile of obstetrics and gynecology» (excluding the use of assisted reproductive technologies)». Order of the Ministry of Health of Russia from 1 November 2012 N 572n. Russian («Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Приказ Минздрава России от 1.11.2012 N 572н.)
14. Timush E, Adams KX. Cervix. Cytological atlas. Translation from english ed. NI Kondrikova. M., 2009. 21 p. Russian (Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. Перевод с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. М., 2009. 21 с.)
15. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors /Ed. GT Sukhikh, VN Prilepskaya. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012. 190 p. Russian (Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей /под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.)
16. Fluid and traditional cytology in diseases of the cervix /Ed. IP Shabalova and KT Kasoyan. M.: ООО «Izdatelstvo»Triada», 2015. 316 p. Russian (Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. /под ред. И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. М.: ООО «Издво «Триада», 2015. 316 с.)
17. Diseases of the cervix and genital infections /Ed. VN Prilepsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 384 p. Russian (Заболевания шейки матки и генитальные инфекции /под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.)
18. Cobucci RNO, Maissonette MJAS, Macedo EJS, Santos Filho FC, Rodovalho PEF, Nobrega MM, Goncalves AKS. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74-76.
19. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologe*. 2016; 37(6): 534-541.
20. Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention (protocols of diagnosis and management of patients). Clinical recommendations. M., 2017. 37 p. Russian (Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных). Клинические рекомендации. М., 2017. 37 с.)

