

# Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки

П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, Е.А. Межевитинова

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

*В статье обсуждаются преимущества и недостатки таких методов скрининга рака шейки матки, как мазок Папаниколау, жидкостная цитология, тест на вирус папилломы человека, визуальный метод с взятием проб, кольпоскопия, гистологический метод. Подчеркивается, что раннее выявление изменений эпителия, обусловленных вирусом папилломы человека, позволяет предотвратить развитие предрака и рака шейки матки, а значит, снизить заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей репродуктивной системы.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, скрининг, вирус папилломы человека

## Эпидемиология рака шейки матки

Одной из актуальных задач современного здравоохранения является своевременная диагностика предраковых заболеваний и рака шейки матки. Рак шейки матки занимает третье место в мире среди самых распространенных злокачественных новообразований у женщин и является причиной преждевременной смерти сотен тысяч женщин. Ежегодно в мире диагностируют 530 тыс. новых случаев рака шейки матки и более 270 тыс. женщин умирают от данного заболевания. Более 85% смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В развивающихся странах смертность от рака шейки матки выше из-за отсутствия эффективных программ скрининга и ограниченного доступа к медицинской помощи [1].

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин

преобладают злокачественные новообразования репродуктивной системы (38,8%), при этом 18,1% приходится на опухоли половых органов. В 2012 г. показатель заболеваемости раком шейки матки в нашей стране составил 13,9 на 100 тыс. женского населения. С 2002 по 2012 г. заболеваемость раком шейки матки увеличилась на 26,62%. Рак шейки матки в структуре смертности от злокачественных новообразований в нашей стране является причиной смерти 24% женщин в возрасте от 30 до 39 лет и 13,7% женщин в возрасте от 40 до 49 лет [2].

Рост заболеваемости раком шейки матки обусловлен отсутствием эффективных скрининговых программ, программ профилактики и стандартизованных методов диагностики, недостаточным использованием современных методов диагностики (жидкостная цитология, онкомаркеры) и поздней

обращаемостью пациенток к врачам.

Доказано, что заболевания шейки матки, в том числе рак шейки матки, ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Именно длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов шейки матки [3]. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки встречаются у 50–80% населения и в 99,7% случаев подтвержденного рака шейки матки диагностируют в возрасте от 20 до 34 лет, что требует поиска новых скрининговых методов исследования для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) и рака шейки матки в этой возрастной группе [1].

В мире около 630 млн человек инфицировано ВПЧ [4]. Большинство женщин инфицируются ВПЧ вскоре после начала половой жизни. Уже через два года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными ВПЧ [5], при этом даже при одном партнере 20% женщин инфицированы ВПЧ [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения, три четверти сексуально активных женщин поражается этим вирусом хотя бы один раз в своей жизни. Пик инфицирования ВПЧ приходится на наиболее сексуально активную часть населения – подростков и молодых женщин в возрасте 16–25 лет. Факторами риска инфици-



цирования ВПЧ и развития предрака и рака шейки матки являются:

- раннее начало половой жизни;
- три и более половых партнеров в течение года и более шести половых партнеров в течение жизни;
- курение;
- употребление алкоголя;
- воспалительные заболевания шейки матки;
- частые роды и аборты;
- авитаминозы;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- иммунодефицитные состояния (ВИЧ);
- трансплантация органов и др.

### Профилактика рака шейки матки

Профилактика и ранняя диагностика предрака и рака шейки матки направлены на снижение заболеваемости и смертности. Выделяют первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика – это система мер по выявлению факторов риска развития рака шейки матки и их устранению. Прежде всего это пропаганда здорового образа жизни, повышение медицинской грамотности населения, борьба с курением, использование барьерных методов контрацепции, выявление факторов риска распространения ВПЧ и других инфекций, передающихся половым путем, разработка и внедрение профилактических вакцин. Вторичная профилактика – раннее выявление изменений эпителия, обусловленных ВПЧ, для предотвращения развития предрака и рака шейки матки – осуществляется с помощью скрининга.

### Методы скрининга рака шейки матки

Скрининг – метод, который используется с целью выявления определенного заболевания или факторов, способствующих развитию данного заболевания, и носит одномоментный или поэтапный характер. Необходимо отличать скрининг от ранней диагностики – выявления заболевания у лиц, которые сами обратились за ме-

дицинской помощью после появления у них жалоб и симптомов заболевания.

Цель скрининга рака шейки матки – активное выявление признаков рака шейки матки в преclinical фазе и его лечение органо- и тканесберегающими методами, что позволяет сократить сроки лечения, уменьшить риск инвалидизации и смертности.

Скрининг предрака и рака шейки матки может быть организованным и оппортунистическим. Организованный скрининг более эффективен и экономичен, поскольку разрабатывается на государственном уровне, осуществляется по утвержденной программе и позволяет широко охватить население. Оппортунистический скрининг – обследование женщин, пришедших на прием к гинекологу, – имеет низкую эффективность. Критериями оценки эффективности скрининга рака шейки матки являются снижение показателей заболеваемости раком шейки матки, показателей смертности от рака шейки матки, а также изменение структуры заболеваемости.

### Преимущества цитологического скрининга

Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для проведения в масштабах национальных программ.

Впервые цитологический скрининг рака шейки матки был проведен в канадской провинции Британская Колумбия (1949). Затем программы скрининга стали внедрять в других странах мира: в 1950-х гг. – в США и Китае, с начала 1960-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, СССР, с начала 1970-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах. В Канаде в результате проведения цитологического скрининга заболеваемость раком шейки матки снизилась с 28,4 случая на 100 тыс. женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 случая на 100 тыс. женщин в 1980 г.; смертность уменьшилась на 72%. В Китае с 1958 по 1977 г. частота ра-

ка шейки матки снизилась в 10 раз (с 195,3 до 14,8 случая на 100 тыс. женщин). В нашей стране хорошие результаты получены в организованном скрининге, проводимом в медицинских учреждениях Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) количество заболеваний инвазивным раком шейки матки снизилось с 31,61 до 8,13 на 100 тыс. женщин (на 74,3%); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности [7].

Во многих развитых странах широкое внедрение скрининговых программ позволило своевременно выявить и назначить адекватное лечение предопухолевых состояний шейки матки, а в результате снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки. При правильно организованном цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока. Так, например, в Исландии, где скрининговые программы охватывали почти все возрастные группы (29–59 лет, 90% женского населения), смертность от рака шейки матки за 20 лет уменьшилась на 80%, в Финляндии и Швеции – на 50 и 34% соответственно. В Дании скрининг охватил приблизительно 40% населения, что позволило снизить смертность на 25%. В Норвегии, где только 5% населения принимали участие в скрининге, смертность от рака шейки матки снизилась на 10% [4, 7].

В России в настоящее время организованный скрининг не проводится. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки осуществляется только при диспансеризации, которая вновь стала обязательной с 2013 г. (приказ Минздравсоцразвития России от 04.02.2010 № 55н «О порядке проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан» и Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»). Для детей, студентов и ветеранов ВОВ предусмотрена ежегодная диспансеризация, с 21 года рекомендуется обследоваться один раз в три года. Согласно российским рекомендациям скрининг на рак шейки мат-

ки рекомендуется проводить с 25 до 65 лет с интервалами каждые три года у женщин моложе 50 лет и каждые пять лет у женщин 50–65 лет. Вакцинация не является причиной отказа от регулярного скрининга. В обязательном порядке его должны проходить женщины с тотальной гистерэктомией по поводу доброкачественных заболеваний матки, с субтотальной гистерэктомией, с гистерэктомией по поводу инвазивного цервикального рака, с указанием на цервикальные интраэпителиальные неоплазии второй и третьей степени в анамнезе.

В настоящее время для проведения скрининга рака шейки матки используются следующие скрининговые тесты: мазок (тест) Папаниколау (Papnicolaou test, Pap test, Pap-smear test) и жидкостная цитология, ВПЧ-тест (методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, Digene test), визуальный метод с взятием проб (альтернатива для развивающихся стран).

Мазок Папаниколау – основа цитологического скрининга

Широкое применение в клинической практике мазка Папаниколау обусловлено рядом причин. Метод хорошо изучен, давно и широко используется, что позволило разработать программы обучения персонала и контроля качества. Тест обладает 85%-ной специфичностью и 66%-ной чувствительностью. К недостаткам метода можно отнести отсроченность результатов и возможность получения ложноотрицательных результатов (причины: 70–90% – плохой забор материала для цитологического исследования, 10–30% – ошибочная интерпретация данных).

Для эффективной цитологической диагностики очень важно получить полноценный мазок, так как неправильное взятие материала и неправильное приготовление препарата могут привести к ошибочному цитологическому диагнозу. Напомним основные правила взятия мазка: его необходимо

брать с поверхности экзоцервикса, переходной зоны и из эндоцервикса. Мазок не следует брать ранее 48 часов после полового контакта, а также использования лубрикантов, раствора уксуса или Люголя, тампонов или спермицидов, во время менструации, в период лечения другой генитальной инфекции, после вагинального исследования, спринцевания, ультразвукового исследования. Правильно и качественно взять материал помогают специальные инструменты – шпатели или специальные щеточки для забора цитологического материала.

#### Жидкостная цитология

В настоящее время все большее распространение получает метод жидкостной цитологии, который обладает такими преимуществами:

- размещение материала не на стекле, а в транспортной жидкости;
- сохранение морфологических, иммуноцитохимических и генетических свойств клеток;
- тонкослойный мазок (он не загрязнен воспалительными и кровяными элементами);
- более высокая чувствительность по сравнению с мазком Папаниколау;
- возможность компьютерной интерпретации большого числа мазков;
- возможность одновременного исследования клеточного материала из одного флакона на ВПЧ (ВПЧ-тест) и цитологию (мазок Папаниколау);
- возможность проведения дополнительных, уточняющих исследований, например выявления иммуноцитохимических биомаркеров p16 и Ki-67.

Для интерпретации результатов цитологического исследования мазков с шейки матки используют классификацию по Папаниколау и терминологическую систему Бетесда (2001).

В классификации по Папаниколау описано пять цитологических картин:

- первая – нормальная цитологическая картина;

- вторая – изменение морфологии клеток (небольшое увеличение ядра и появление клеток метаплазированного эпителия), обусловленное воспалительным процессом во влагалище и (или) шейке матки;
- третья – единичные клетки с аномалией ядер и цитоплазмы (дискариоз) – подозрение на злокачественное новообразование;
- четвертая – отдельные клетки с явными признаками озлокачествления;
- пятая – большое число типично раковых клеток – диагноз злокачественного новообразования не вызывает сомнений.

Недостатком данной классификации является то, что в ней не учитываются цитологические изменения, обусловленные ВПЧ. Терминологическая система Бетесда была предложена, когда была изучена роль ВПЧ в генезе рака шейки матки. Согласно системе Бетесда начальным компонентом интерпретации цервикальных мазков является оценка адекватности образца, так как его качество влияет на чувствительность цитологического метода. Система предполагает два вида образцов: удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/зоны трансформации) и неудовлетворительный.

В системе выделено три категории мазков: норма, мазки неопределенного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и с внутриэпителиальными поражениями (предраковые) низкой (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и высокой (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) степени.

#### ВПЧ-тест

В результате подтверждения этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки тестирование на ВПЧ стало обязательным элементом скрининга этого заболевания. Во многих клинических исследованиях было показано, что ВПЧ-тест на выявление ДНК-содержащих вирусов дает возможность количественного определения ДНК



ВПЧ, вирусной нагрузки, обладает высокой чувствительностью при поражениях высокой степени (80–100%). В США он является обязательным скрининговым методом для женщин после 30 лет.

ВПЧ-тест как метод первичного скрининга может быть рекомендован только в случае первичного обследования, случайного мониторинга, его следует проводить параллельно с жидкостной цитологией или другими скрининг-тестами. Данный метод нельзя использовать при диагностике женщин до 30 лет.

#### Визуальный метод оценки

Визуальный метод оценки основан на осмотре шейки матки после применения 3%-ного раствора уксусной кислоты и пробы Шиллера. К достоинствам данного метода относятся его простота и доступность, низкая цена, возможность немедленной оценки результатов, а к минусам – субъективность в оценке результатов, чувствитель-

ность 67–79%, специфичность 49%. Методы визуального скрининга рекомендованы к применению только при первичном исследовании или случайном мониторинге. Данный метод малоэффективен у пациенток в постменопаузе [8].

#### Кольпоскопия

Кольпоскопия – высокоинформативный и недорогой метод ранней диагностики заболеваний шейки матки, с его помощью можно обнаружить аномальный эпителий на шейке матки, стенках влагалища и вульве. Его чувствительность составляет 45–65%, специфичность – 10–48%. Точность кольпоскопического заключения зависит от опыта врача, но даже грамотные специалисты ошибаются в 26–42% случаев при наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии второй степени.

#### Гистологический метод

«Золотым стандартом» диагностики предрака и рака шейки матки

считается гистологический метод, но его широкое использование ограничено высокой стоимостью, невозможностью использовать многократно и тем, что он не является скрининговым (используется в клинической практике только на этапе окончательной постановки диагноза).

#### Скрининг: перспективы и задачи

Скрининг играет важную роль в снижении смертности от злокачественных опухолей, а в некоторых случаях, когда речь идет о выявлении предрака, и заболеваемости раком шейки матки. Именно поэтому, по нашему мнению, в перспективе необходимо разработать единую для страны скрининговую программу, обратить особое внимание на подготовку цитологов, кольпоскопистов в соответствии с международными стандартами, привлекать СМИ для пропаганды здорового образа жизни и популяризации скрининговой диагностики. 📌

#### Литература

1. Информационная записка ВОЗ: комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин. ВОЗ, 2013 // [www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/1/9789244505144\\_rus.pdf?ua=1](http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/1/9789244505144_rus.pdf?ua=1).
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014.
3. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин // Акушерство и гинекология 2011. № 5. С. 123–128.
4. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
5. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 191. № 2. P. 182–192.
6. Ley C., Bauer H.M., Reingold A. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women // J. Natl. Cancer Inst. 1991. Vol. 83. № 14. P. 997–1003.
7. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 156–165.
8. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a crossroads // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. № 2. P. 349–353.

#### The role of screening tests in the diagnosis of cervical pre-cancer and cancer

P.R. Abakarova, E.R. Dovletkhanova, Ye.A. Mezhevitanova  
Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

*The article addresses advantages and disadvantages of several screening tests for cervical cancer including Papanicolaou smear, liquid-based cytology, human papilloma virus (HPV) test, visual method with sampling and colposcopy. Early detection of HPV-induced endothelial lesions is effective in the prevention of cervical pre-cancer and cancer as well as in the reduction of incidence and mortality due to reproductive system malignancies.*

**Key words:** cervical cancer, screening, human papilloma virus

гинекология