

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.И.Новик

*Если с помощью
цитологического метода
обследовать всех женщин,
то можно выявить
больных с предраком и
начальными стадиями
рака, которые хорошо
поддаются лечению,
и таким образом
предотвратить развитие
у них инвазивного рака.*

Обоснование цитологического скрининга и исторические данные

Рак шейки матки (РШМ) является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надежный скрининг-тест – цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала.

РШМ остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 2-е место по частоте и 3-е место по смертности среди раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется 555100 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 309800 женщин [31]. За последнее десятилетие отмечается значительное увеличение частоты и смертности от РШМ (рис. 1).

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ были сформулированы в 40-х годах прошлого столетия. К этому периоду стало ясно, что при распространенном РШМ (III-IV стадии) эффективное лечение возможно лишь у небольшого числа пациентов и дальнейшее совершенствование хирургического, лекарственного и лучевого методов лечения не может существенно увеличить показатели 5-летней выживаемости больных. Напротив, методы ранней диагностики и профилактики РШМ могут способствовать существенному изменению ситуации (рис. 2).

После классических работ Папаниколау и других авторов было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы in situ, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с пред-

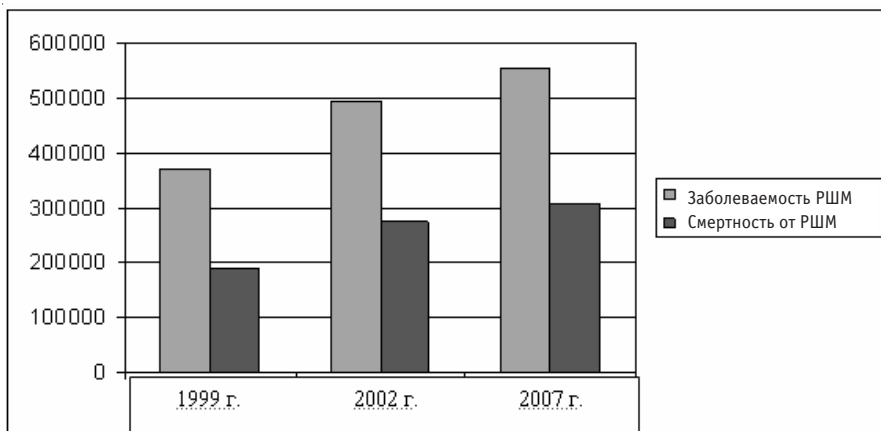


Рис. 1. Показатели заболеваемости РШМ и смертности от РШМ в последнем десятилетии [31, 35, 36]

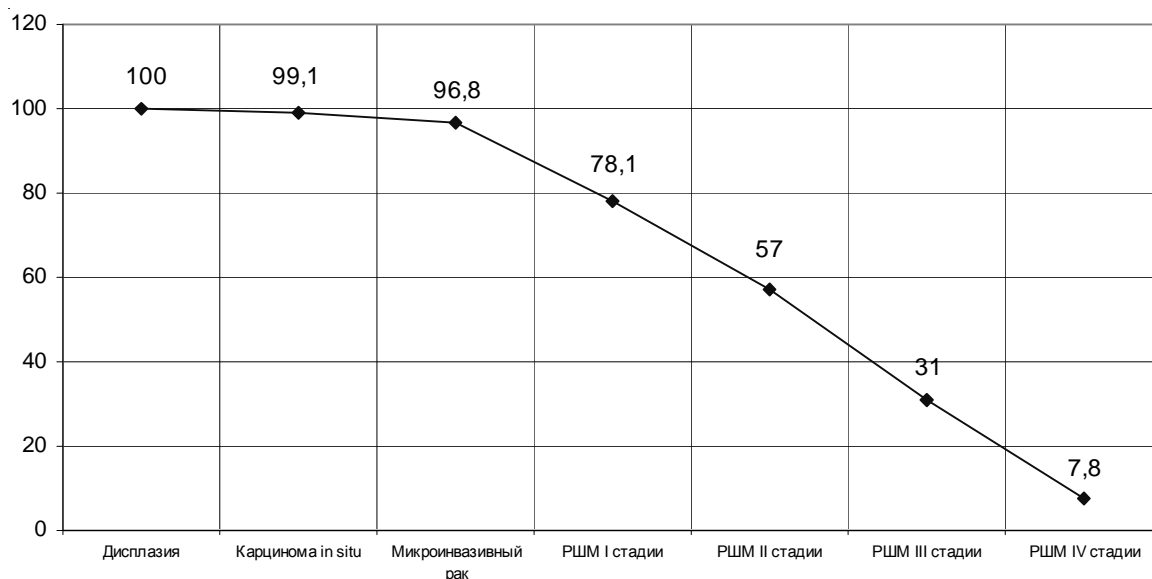


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных дисплазией и раком шейки матки (в %)

раком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект. Некоторые авторы оптимистически предполагали, что эти методы вторичной профилактики могут привести к ликвидации инвазивного РШМ, как в свое время были ликвидированы оспа, цинга и другие заболевания.

Следует отметить, что РШМ имеет длительный период своего развития. В большинстве случаев ему предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения, которые были названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и разделены на 3 степени: CIN I (слабая дисплазия многослойного плоского эпителия), CIN II (умеренная дисплазия) и CIN III (выраженная дисплазия и карцинома in situ). Период от CIN I-II до CIN III может составлять 3-8 лет, от CIN III до микроинвазивного РШМ – 10-15 лет [27, 38]. Это говорит о том, что имеется достаточный период времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию инвазивного РШМ. С другой стороны, это показывает, что эффект цитологического скрининга на снижение заболеваемости и смертности от РШМ может проявиться только через 15-20 лет от начала проведения скрининга, а в первые годы его проведения может наблюдаться даже некоторое увеличение показателей заболеваемости за счет выявления скрытых ранних форм РШМ и карциномы in situ.

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах – в США, в Китае, с начала 60-х годов – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х годов – в Германии, Бразилии и других странах [6].

В нашей стране цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, а также в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги, в г. Калинин. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цитологического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.76 г.

С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций [6, 10, 11 и др.]. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока. Это было выявлено уже при подведении итогов первых скрининговых программ. В канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980-1984 гг. (снижение на 78%). Смертность при этом снизилась на 72%. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80% и 75%) [18].

Поразительные цифры приводят китайские авторы [42], которые анализируют материалы цитологических исследований, выполненных у 7 735 057 женщин.

Они отмечают, что, по данным Шанхайского текстильного промышленного бюро, частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз (со 195,3 до 14,83 на 100000 женщин). В результате проведения программы цитологического скрининга РШМ II—III стадии не был выявлен во многих областях в течение последних нескольких лет наблюдения, а в ряде регионов отмечено выраженное снижение его частоты. В 90-х годах частота РШМ в провинции Шанхай составила всего 3,3 на 100000 женщин [22].

В нашей стране хорошие результаты получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным РШМ снизилась с 31,61 до 8,13 на 100000 женщин (на 74,3%); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет [2].

С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ в некоторых странах, в том числе в СССР. Высказывалось мнение, что цитологический скрининг себя не оправдывает, что он не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [12]. Так, в целом по СССР за период с 1970 по 1980 гг. заболеваемость РШМ уменьшилась всего на 17,8% (с 25,9 до 21,3 на 100000 женщин [5]. Однако следует отметить, что если в России в 70 – 80-х годах прошлого века отмечалось постепенное снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, то в конце 90-х годов наметилась опасная тенденция увеличения этих показателей [14]. В Санкт-Петербурге с 1980 по 1990 гг. отмечалось постепенное снижение стандартизованных показателей заболеваемости РШМ с 13,1 до 8,2 на 100000 женщин, но к 1999 году зафиксирован их подъем до 9,9 [15]. О неблагоприятном состоянии проблемы РШМ в Санкт-Петербурге в конце 1990-х годов свидетельствует резко возросшее число больных с распространенным опухолевым процессом (III-IV стадии). При сопоставлении данных 1986 и 1999 гг. отмечено снижение доли больных I-II стадиями с 75,6 до 50,1%, увеличение числа больных III стадиями с 17,4 до 34,7%. По данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга в конце 1990-х гг. соотношение случаев инвазивного и инвазивного РШМ составило 1/3. Такая же опасная тенденция увеличения частоты РШМ и смертности от него наблюдается в последнее время и в целом по России [15]. Эти негативные тенденции можно связать с ухудшением социально-экономической ситуации в нашей стране, сокращением количества профосмотров из-за недостаточного финансирования, закрытием смотровых кабинетов.

С чем же связано такое большое различие в эффективности цитологического скрининга РШМ в разных странах? Ответ на этот вопрос дает сравнение скринин-

говых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны: Финляндия, Швеция, Исландия, Дания, за исключением Норвегии, — с начала 1960-х гг. ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизились, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенно показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100%, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80%, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок, — на 50% и 34% соответственно. В Дании приблизительно 40% населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25%. В то же время в Норвегии, где только 5% населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10% [19]. Программа организованного скрининга РШМ была введена в действие норвежским Министерством здравоохранения и социального обеспечения только в 1990 году [41].

Выраженное различие в эффективности цитологического скрининга отмечено и в Великобритании. Лишь в одной области Шотландии (Grampian) имелось значительное уменьшение заболеваемости и смертности от РШМ (охват скринингом женского населения здесь составил 95%). Это резко контрастировало с результатами в остальной Англии, где скринингом было охвачено лишь 40% женщин [26]. В 1988 г. в Великобритании Национальной службой здоровья разработана программа скрининга рака шейки матки и внедрена компьютеризированная система «вызов-повторный вызов». В 1989 г. эти программы были введены в Шотландии, Северной Ирландии, Англии и Уэльсе. В течение последних 15 лет были разработаны национальные руководства и стандарты, созданы региональные центры обеспечения качества исследований, а также специальные школы по обучению персонала. Результатом такого подхода явились увеличение охвата скринингом населения с 45% в 1988 г. до 80,3% в 2005 г., снижение случаев заболевания РШМ на 42% и смертности на 60% [13].

Среди европейских стран значительное уменьшение частоты РШМ (от 15 до 30% каждые 5 лет) наблюдалось в Швейцарии (Женева), Финляндии, Швеции, Словении и других странах с хорошо организованными скрининговыми программами. В этих странах эффективность цитологического скрининга значительно выше, чем в тех странах, где он проводится спонтанно частными врачами и независимыми лабораториями, например во Франции [34].

В США несмотря на отсутствие общегосударственной программы цитологического скрининга, частота встречаемости и смертность от РШМ значительно уменьшились в последние несколько десятилетий. Это уменьшение связывают с широким использованием цитологичес-

кого метода исследования (Пап-теста). Так, в 1992 г. более 90% женщин 18 лет и старше прошли цитологическое исследование и около 2/3 (61%) из них прошли его в течение последних 3-х лет [23].

Выделяют 2 системы цитологического скрининга рака шейки матки: организованный (систематический) скрининг и неорганизованный (спорадический) скрининг. При организованном скрининге определяются популяция женщин, подлежащих скринингу, его периодичность и женщины активно приглашаются принять участие в обследовании. При неорганизованном скрининге обследуются лишь женщины, которые обратились в лечебно-профилактические учреждения по поводу каких-нибудь причин. Многие авторы сообщали о более высокой эффективности организованного скрининга по сравнению с неорганизованным [17, 29, 30 и др.].

Факторы эффективности цитологического скрининга РШМ

Анализ результатов различных скрининговых программ позволил выявить ряд факторов, влияющих на эффективность цитологического скрининга. Установлено, что решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность скрининга, является **широта охвата скринингом женского населения**. В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его; лиц с выявленной патологией; производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего обследованию, достигает 75, 80 и даже 90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование или звонят по телефону. Такие меры способствуют увеличению охвата скринингом женщин почти вдвое, при этом более чем в 3 раза увеличивается количество выявленных атипических изменений эпителия шейки матки при цитологическом исследовании [29]. В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие – ни разу. Анализ отчетов централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный нами в конце 1990-х годов, показал, что ежегодно «пассивный» скрининг про-

изводится примерно у 500000 из 1,5 млн женщин 20-60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3 [7]. Процент охвата скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. При таком низком проценте участия женщин в скрининге трудно рассчитывать, что он может оказать существенное влияние на уменьшение показателей заболеваемости и смертности от РШМ. Проведение организационных мероприятий, определение популяции женщин, подлежащих обследованию, замена ежегодных скринингов на скрининг 1 раз в 3 года позволили бы значительно увеличить охват скринингом женщин, более рационально использовать имеющиеся ограниченные ресурсы и значительно увеличить эффективность цитологического скрининга РШМ.

Вопрос о **периодичности проведения** скрининга широко обсуждался в литературе в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. Так, в Нидерландах цитологический скрининг проводится с 6-летним интервалом, в Финляндии с 5-летним интервалом, в Швеции – каждые 4 года, в Дании – каждые 3 года, в Англии – каждые 3 года для женщин в возрасте 25-49 лет и каждые 5 лет для женщин 50-64 лет, в Исландии и Китае – каждые 2-3 года.

Следует отметить, что из-за длительного периода развития РШМ частота проведения раундов цитологического скрининга имеет значительно меньшее влияние на его эффективность по сравнению с шириной охвата. По расчетам специалистов эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 год и 2 года. Если же заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастет в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2% [28].

Решающая роль влияния охвата скринингом женского населения на его эффективность по сравнению с частотой проведения скрининга была продемонстрирована при сравнении двух стратегий цитологического скрининга РШМ в Чили (таблица [4]).

Как видно из таблицы, снижение смертности от РШМ и стоимости лечения было прямо пропорционально охвату скринингом женского населения и не зависело от частоты проведения скрининга.

При анализе случаев инвазивного РШМ, выявленного в странах с организованным скринингом, было установлено, что в 70% этих наблюдений рак возник у женщин, которые вообще не участвовали в скрининге или обследовались очень нерегулярно, тогда как только в 7-15%

Экономическая эффективность двух стратегий скрининга РШМ в Чили

	Программа 1	Программа 2
Возраст	30-55 лет	30-50 лет
Частота	1 раз в 3 года	1 раз в 10 лет
Охват	30%	90%
Снижение смертности	15%	44%
Снижение стоимости лечения	0,13 млн долл. США	0,25 млн долл. США
Затраты на выявленные случаи	2522 долл. США	556 долл. США

наблюдений он был пропущен при предыдущем цитологическом исследовании [18].

Сторонники ежегодных скринингов обосновывают свою позицию низкой чувствительностью цитологических исследований в некоторых лабораториях, большим количеством ложноотрицательных ответов. Однако более рациональным представляется повышение квалификации, опыта врачей и лаборантов-цитотехников, чем необоснованная трата ресурсов и времени на повторные исследования. По мнению экспертов ВОЗ, стратегия цитологического скрининга РШМ должна основываться на наиболее рациональном размещении имеющихся всегда ограниченных ресурсов для достижения максимальной эффективности скрининга. С этой точки зрения «ежегодный скрининг противопоказан в любой стране и в любой возрастной группе» (А.Б.Миллер, 1994 [4]).

Всемирная организация здравоохранения рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах – каждые 3 года [27]. Учитывая эти данные, становится понятным, что интеграция цитологического скрининга РШМ в систему ежегодных профилактических осмотров населения СССР была наиболее простым решением, но привела к наиболее затратной и неэффективной модели скрининга.

Весьма важным фактором эффективности скрининга рака шейки матки является **чувствительность цитологического исследования**. По данным различных исследователей, она составляет от 66% до 83%. В 70-90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30% – ошибочная интерпретация цитологических данных [24]. Наиболее часто неинформативный материал получают при взятии мазков из цервикального канала; отсутствие в мазках клеток эндоцервикального эпителия отмечается в 8-18% случаев [25]. Вследствие этого именно железистые и железисто-плоскоклеточные РШМ наиболее часто пропускаются при скрининге [20]. Поэтому цитологический скрининг оказывает небольшое влияние на уменьшение количества железистых РШМ; наоборот, относительная частота их среди других РШМ возрастает. Так, если раньше частота железистых РШМ составляла 5-10% от всех РШМ, то в последнее время – 15-20%. Использование специальных недорогих приспособлений (щеточки Cytobrush, Cervex-brush) позволяет значительно увеличить информативность цитологического материала [7].

В последнее время все большее распространение получает жидкостная цитология. Материал, полученный с помощью щеточек, помещается в жидкую транспортную среду и в таком виде доставляется в лабораторию. С помощью центрифуги Цитоспин приготавливаются тонкие мазки с монослойным расположением клеток и не-

большим содержанием элементов крови и бактерий [16]. Часть из этих мазков может быть использована для проведения дополнительных исследований (иммуноцитохимия, анализ ДНК и др.). В Великобритании метод жидкостной цитологии используется наряду с традиционным методом и в перспективе может стать основным методом скрининга РШМ [13]. Сравнение метода жидкостной цитологии с традиционным методом исследования, проводившееся в многочисленных международных исследованиях, не дало однозначных результатов. В некоторых публикациях сообщалось, что жидкостная цитология, вероятно, уменьшает число ложноотрицательных ответов и неудовлетворительных препаратов и сокращает время исследования. Однако большие затраты на оборудование и расходные материалы, трудоемкость обработки материала делают его применение при цитологическом скрининге проблематичным. Скорее всего, этот метод найдет широкое распространение при уточняющей цитологической диагностике на этапе углубленного обследования выявленных больных.

Большое внимание в западных странах уделяют подготовке лаборантов-цитотехников и врачей-цитопатологов. Международная академия цитологии организует постоянно действующую систему подготовки специалистов с периодической сдачей экзаменов. В нашей стране, к сожалению, отсутствует специальность клиническая онкоцитология, что снижает возможности централизованного руководства цитологической службой и соответствующей подготовки специалистов. Формально цитологическая служба относится к клинической лабораторной диагностике. Однако первичная специализация по клинической онкоцитологии (3-4 мес.), которая должна включать изучение онкологии, онкоморфологии и онкоцитологии и которая должна проводиться в крупных цитологических лабораториях с достаточным архивом микропрепаратов, не организована. Должная подготовка лаборантов-цитотехников также не организована. Проводится лишь подготовка специалистов на рабочем месте (1-2 мес.) и на циклах МАПО – усовершенствование врачей (1-2 месячные курсы), что является недостаточным для подготовки квалифицированных специалистов. Необходимо восстановить подготовку специалистов-цитологов через клиническую ординатуру и аспирантуру по специальности «онкология». Эти вопросы требуют обсуждения и принятия соответствующих решений.

Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является **адекватное обследование и лечение выявленных больных**. Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались тщетными. Эти вопросы легче решаются в условиях проведения организованного, контролируемого скрининга.

Альтернативные методы скрининга рака шейки матки

Неудовлетворительные результаты цитологического скрининга в некоторых странах, трудности организации популяционного цитологического скрининга побудили многих исследователей к поиску альтернативных методов скрининга РШМ. Эти методы пока еще находятся на стадии оценки [13].

Большое количество исследований во всем мире посвящено выявлению **вируса папилломы человека (ВПЧ)** и возможности использования этого теста в программах скрининга РШМ. В настоящее время доказана этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) «высокого риска» (16,18, 31, 33, 35, 45 и др. серотипов) в развитии дисплазии и РШМ. С помощью высоко чувствительных молекулярно-биологических методов, таких как PCR, Hybrid Capture 2, эти вирусы выявляются в 90-98% всех случаев рака [21]. Использование Hybrid Capture 2 и PCR в системе скрининга показало, что эти методы имеют большую чувствительность, но меньшую специфичность в выявлении дисплазии и РШМ по сравнению с цитологическим исследованием [30]. Выявление ВПЧ «высокого риска» оказалось полезным при обследовании больных с неясной цитологической атипией, а также после лечения больных с дисплазией и РШМ с целью ранней диагностики рака и его рецидивов [33]. Разработаны профилактические вакцины против ВПЧ (Гардасил, Церварикс), началось практическое применение их у девушек в возрасте 15-25 лет, а также у женщин в возрасте 26-55 лет [37]. С их использованием связывают возможность предотвращения персистирующей папилломавирусной инфекции и, как следствие, уменьшения заболеваемости и смертности от РШМ в будущем.

Однако, несмотря на очевидную связь ВПЧ с развитием предрака и РШМ, в ряде исследований показана высокая распространенность ВПЧ «высокого риска» среди здоровых женщин – до 38%, причем более чем у половины из них отмечена латентная форма инфекции, т.е. ВПЧ 16/18 выявляется только при молекулярно-биологических исследованиях без каких-нибудь клинических проявлений [1, 3]. В то же время, по нашим данным, при цитологическом скрининге частота выявления выраженной дисплазии и РШМ составляет всего 0,12%. Приведенные факты свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция является весьма важным компонентом, но не достаточным причинным фактором для развития РШМ. Новые молекулярно-биологические методы исследования могут существенно дополнить цитологический скрининг РШМ, но не заменить его. Значительно более высокая стоимость этих методов по сравнению с цитологическим исследованием позволяет предположить, что они больше подходят для проведения индивидуальной профилактики, чем для массового скрининга.

Проходят испытания методы с применением **молекулярных маркеров** (антиген MN, Msm5, Cdc6, P16INK4A), основанные на использовании жидкостной цитологии [13]. Скорее всего, они могут найти практи-

ческое применение не при первичном массовом скрининге, но при уточняющей цитологической диагностике выявленных больных, направленной на углубленное обследование и лечение.

Трудности с внедрением в развивающихся странах программ цитологического скрининга привели к изучению скрининг-тестов, основанных на **визуальном осмотре** шейки матки с применением 3-5% раствора уксусной кислоты или раствора Люголя. Основным преимуществом этих тестов является простота их применения, существенным недостатком – низкая чувствительность.

Весьма интересным и давно развивающимся методом является использование для цитологического скрининга **автоматизированных систем** [8]. Компьютерные системы для скрининга РШМ развивались по мере совершенствования компьютерной техники. Они используются как для первичного скрининга, так и для рескрининга с целью контроля качества при исследовании мазков, отнесенных цитотехниками к нормальным.

В США, Канаде и других странах в настоящее время разработано несколько автоматических устройств для цитологического скрининга рака шейки матки [8,13]. Устройства AutoPap 300 (фирма NeoPath) и Cyto-Savant (фирма Xillix, Канада) позволяют отобрать препараты без патологических изменений клеток и более чем наполовину сократить количество препаратов, которые должны исследоваться цитотехниками. Автоматическое устройство PAPNET (фирма Neuromedical Systems) основано на комбинации традиционной алгоритмической обработки морфометрических данных и новой технологии нейральных сетей. Это самообучающееся устройство работает совместно с цитотехником; после автоматического анализа препарата, в котором выявлена клеточная атипия, цитотехнолог может просмотреть на экране монитора и оценить 128 полей зрения с наиболее атипичными клетками. Система PAPNET нашла наибольшее применение как система контроля качества работы цитотехников при цитологическом скрининге; она наиболее полезна в распознавании ненормальных мазков, которые могут быть пропущены человеческим глазом – это мазки, в которых имеется лишь небольшое количество атипичных клеток или в которых раковые клетки имеют небольшие размеры.

В автоматических системах корпорации Cytic (The ThinPrep Processor, the CDS-1000 Cytology WorkStation) и фирмы Roche Image Analysis Systems (Roche Cyto-Rich, Roche Autocyte) используются специальные автоматические устройства для улучшения забора и обработки цитологического материала и получения тонких монослойных цитологических препаратов, которые затем исследуются в автоматическом режиме; так, в устройстве Roche Autocyte 300 препаратов исследуются за 24 часа.

Использование таких автоматических устройств значительно облегчает работу цитотехников, позволяя им сосредоточиться на исследовании отобранных автоматом ненормальных мазков.

Специалисты из ракового агентства Британской Колумбии (Канада) недавно провели исследование по рас-

познаванию РШМ и выраженных неопластических изменений эпителия шейки матки с помощью жидкостной цитологии и измерения ДНК при использовании разработанного ими устройства автоматизированной цитометрии Cyto-Savant в области Вухан провинции Хубей Китая [40]. Было показано, что этот метод позволил в 2 раза повысить чувствительность распознавания выраженных атипических изменений и РШМ по сравнению с традиционным цитологическим исследованием, выполненным цитотехнологами (54,3% против 25%). Хотя показатели чувствительности были значительно ниже, чем при обычном скрининге в других странах (80% и более), авторы пришли к выводу, что использование предложенного ими метода может быть полезным для осуществления цитологического скрининга, по крайней мере в тех странах, где опытные цитотехнологи отсутствуют или их не хватает.

Приведенные выше данные показывают, что организованный цитологический скрининг РШМ является в настоящее время единственным проверенным способом, доказавшим свою эффективность в профилактике инвазивного РШМ. При длительном его применении показатели заболеваемости и смертности от РШМ постепенно снижаются, а затем поддерживаются на низком уровне.

В нашей стране существуют и работают централизованные цитологические лаборатории, созданные в 80-х годах прошлого века для проведения цитологического скрининга РШМ. Первостепенными задачами для повышения эффективности их работы являются введение системы организованного скрининга с увеличением охвата женского населения и организация планомерной подготовки кадров лаборантов-цитотехнологов и врачей-цитопатологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова Ю.Н., Лыцев А.А., Сафронникова Н.Р. и соавт.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкол.* – 2000. – т.46. – № 2. – С. 175-179.
2. *Деражне А.Б., Иока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш.* Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги // *Всероссийский симпозиум «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения».* – Л., 1985. – С. 84-85.
3. *Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н.* Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // *Вопр. онкол.* – 2002. – т. 48. – №1. – С. 43-46.
4. *Миллер А.Б.* Программы скрининга на рак шейки матки: организационные рекомендации // *ВОЗ, Женева.* – 1994. – 66 с.
5. *Напалков Н.П., Мерабишвили В.М.* Злокачественные опухоли в СССР // *Злокачественные опухоли (по данным стран-членов СЭВ): Сб. науч. работ.* – Л., 1986. – С. 74-102.
6. *Новик В.И.* Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) // *Вопр. онкол.* – 1990. – т. 36. – №12. – С. 1411-1418.
7. *Новик В.И., Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р., Иванченко О.Г.* Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами // *Новости клин. цитологии России.* – 2000. – № 4 (3-4). – С. 86-87.
8. *Новик В.И.* Использование компьютерных технологий в цитологической диагностике новообразований // *Вопр. онкол.* – 2000. – т. 46. – № 2. – С. 239-242.
9. *Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р.* Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // *Материалы Всероссийского симпозиума «Новые информационные технологии в онкологической статистике» / Под ред. проф. В.М.Мерабишвили.* – СПб, 2001. – С. 195-197.
10. *Новик В.И.* Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // *Российский онкологический журнал.* – 2006. – №1. – С. 47-49.
11. *Новик В.И.* Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // В кн. *Практическая онкогинекология: избранные лекции.* – п/ред. А.Ф.Урманчеевой, С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. – СПб: Центр ТОММ. – 2008. – С. 115-126.
12. *Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е.* Цитологический скрининг рака шейки матки // *Вестн. ОНЦ АМН России.* – 1992. – №4. – С.43-48.
13. *Титмуш Э., Адамс К.* Шейка матки. Цитологический атлас. Пер. с англ. – М.: *Практическая медицина*, 2009. – 254 с.
14. *Трапезников Н.Н., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). – М., 2001.
15. *Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др.* Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2001 – т. XLX. – Вып. 1. – С. 80-86.
16. *Шабалова И.П., Касоян К.Т.* Цитологический атлас. Диагностика заболеваний шейки матки. – Москва-Тверь: ООО «Издательство Триада», 2006. – 162 с.
17. *Adab P., VcGhee S.M., Yanova J. et al.* Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical screening: comparison with organized screening // *Med Care.* – 2004. – Vol.42. – №6. – P. 600-609.
18. *Anderson G.H., Benedet J.L., Le Riche J.C. et al.* Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988 // *Obstet. Gyn.* – 1992. – Vol.80. – № 1. – P. 1-4.

19. *Aymon P.* Cervical cancer screening: some evidence coming from the north // *Cancer J.* – 1987. – № 1. – P.342.
20. *Boon M.E., Graaf G.J.C., Kok L.P. et al.* Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma: The Dutch experience // *Cancer (Philad.)*. – 1987. – Vol.59. – P.862-866.
21. *Bosch F.X.* Epidemiology of human papillomavirus infection: New options for cervical cancer prevention // *Salud Publica Mex.* – 2003. – 45. – Suppl. 3. – S326-339.
22. *Cancer incidence in Five Continents, vol.VII* / Ed. by D.M.Parkin, S.L.Whelan, L.Ferlay et al. / IARC Sci Publ. No 143. – Lyon 1997.
23. *Cervical cancer screening on a national level* // *Cancer prevention and early detection facts and figures 2002.* – ACS. – P. 25.
24. *Cobb C.J.* Suggested approaches to reporting benign cervical smears that lack endocervical columnar cells // *Acta Cytol.* – 1986. – Vol.30. – P.317-318.
25. *Chemberlain J.* Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer // *Screening for the cancer of the uterine cervix* // IARC Sci.Publ. No. 76. – Lyon, 1986. – P. 161-168.
26. *Coleman D.V.* The dynamics of the cervical screening programme // “Screening of cervical cancer for whom, why and how?” Experts’ Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonogo. – Paris. – EUROGIN Sci. Publ. – 1994.– P. 21-25.
27. *Cytologic screening in the control of cervical cancer: technical guidelines* // Geneva, WHO, 1988. – 52 P.
28. *Day N.E.* The epidemiological basis for evaluation different screening policies // *Screening for cancer of the uterine cervix* / Ed. By M.Hakama et al. / – IARC Sci. Publ. N76. – Lion, 1986. – P.199-209.
29. *Eaker S., Adami H.O., Granath F. et al.* A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13. – №3. – P. 346-354.
30. *Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferency A.* Prospects for controlling cervical cancer at the turn of century // *Salud Publica Mex.* – 2003. – Vol.45.– Suppl 3. – S367-375.
31. *Garcia M. et al.* *Global cancer Facts and Figures 2007.* – Atlanta,GA: American Cancer Society, 2007.
32. *Gibson L., Spiegelhalter D.J., Camilleri-Ferrante C., Day N.E.* Trends in invasive cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993 // *J. Med. Screen.* – 1997. – Vol. 4. – №1. – P. 44-48.
33. *Lorincz A.T.* Screening for cervical cancer: New alternatives and research // *Salud Publica Mex.* – 2003. – Vol. 45.– Suppl 3. – S376-386.
34. *Monsonogo J.* Spontaneous screening of cervical cancer: facts and arguments // “Screening of cervical cancer for whom, why and how?” Experts’ Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonogo. – Paris. – EUROGIN Sci. Publ. – 1994. – P. 32-45.
35. *Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J.* *Global Cancer Statistics* / *Ca Cancer J Clin.*– 1999.– 49.– No. 1.– P. 33-64.
36. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* *Globocan Cancer 2002* // *Ca Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol.55. – №2.– P. 74-108.
37. *Parry J.* Vaccinating against cervical cancer // *Bull World Health Organ.* – 2007.– Vol.52. – P. 2.
38. *Prorok P.C.* Mathematical models and natural history in cervical cancer screening // *Screening for Cancer of the Uterine Cervix* // IARC Sci. – Lyon, 1986. – Vol.76. – P. 185-196.
39. *Ronco G., Segnan N., Giordano L. et al.* Interaction on spontaneous and organized for cervical cancer in Turin, Italy // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – Vol.33. – №8. – P.1262-1267.
40. *Sun X.R., Wang J., Garner D., Palcic B.* Detection of cervical cancer and high grade neoplastic lesions by a combination of liquid-based sampling preparation and DNA measurement using automated image cytometry // *Cellular Oncology.* – 2005. – Vol.27. – P.33-41.
41. *Thoresen S.O., Skare G.D., Sandvin O.* Masseundersokelsen for livmorhalskreft. Erfaringer ette 25 ar med villscreening og to ars organisert screening // *Tidsskr Nor Laegeforng.* – 1997. – Vol.117. – №18. – P. 2613-2615.
42. *Yang Dawang, Yao Jufang, Xing Shoufu, Lin Yixian.* Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: A report of 7735057 reported cases // *Acta Cytol.* – 1985. – Vol.29. – P.341-344.