

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Проект ПРОГРАММЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Актуальность (заболеваемость и смертность от рака шейки матки в России и в мире).

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по частоте возникновения и смертности среди всех злокачественных новообразований после рака молочной железы, колоректального рака и рака лёгких (согласно данным Международного агентства по изучению рака, 2012 г.).

В 2012 г. в мире РШМ заболело 528000 и умерло 266000 женщин. Наибольшее число случаев (70%) данной патологии по-прежнему приходится на страны Азии и Африки с низким уровнем экономического развития. Так, по данным того же агентства, ежегодно в странах Экваториальной Африки выявляется 34,8 новых случаев заболевания РШМ и 22,5 случаев смерти на 100000 женщин в сравнении, например, со странами Северной Америки, где те же показатели составляют 6,6 и 2,5 соответственно. Такая статистика объясняется отсутствием организованных скрининговых программ, а следовательно, раннего выявления и лечения данного заболевания.

Таким образом, оставаясь наиболее частой онкогинекологической патологией, РШМ является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире (5).

Заболеваемость и смертность от РШМ в России достаточно высоки и имеют тенденцию к росту. В 2017 г. в РФ зарегистрированы 17587 больных РШМ; заболеваемость составила 22 случая на 100 000 женщин в год. За последнее десятилетие с 2007 по 2017 гг. прирост заболеваемости составил 28,81%; среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 2,26%. Показатель распространённости РШМ (численности больных на 100 тыс. населения) за тот же период возрос с 109,6 до 122,3. Смертность от РШМ также возросла: её прирост за 10-летний период (2007-2017 гг.) составил 4,5%. Летальность на первом году - 14,3 % (9).

За последнее десятилетие отмечается заметное «омоложение» РШМ за счет увеличения до 70% числа заболевших женщин в репродуктивном возрасте. Интенсивное повышение показателя заболеваемости РШМ особенно заметно в группе женщин моложе 29 лет, где за последние 20 лет прирост составил более 200%. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний в возрастной группе женщин до 30

лет. У женщин 25-40 лет инвазивные формы РШМ составляют около 30%. Одной из основных причин смертности в этом возрасте является РШМ, занимая 2-ое место после рака молочной железы. Данный факт особенно тревожен, так как эта группа женщин наиболее активна в репродуктивно значимой части населения, а также в социальном отношении.

Приведенные выше данные в отношении стремительно ухудшающейся эпидемиологической ситуации требуют принятия масштабных профилактических мер. Методы ранней диагностики и профилактики РШМ могут способствовать существенному улучшению ситуации.

К мерам **первичной профилактики** РШМ относятся: вакцинация против ВПЧ девочек 9-13 лет, санитарное просвещение и предупреждения о вреде употребления табака; половое воспитание с учётом возраста и культурных особенностей; пропаганда использования презервативов и их распространение среди ведущих половую жизнь. (Рекомендации ВОЗ 2014г.).

К мерам **вторичной профилактики** относится тактика «скрининг-лечение» (с применением недорогой методики осмотра (визуального обследования) шейки матки после обработки раствором уксусной кислоты или Люголя с забором цитологического мазка с шейки матки и цервикального канала; выявление онкогенных типов ВПЧ (например, типы 16, 18 и др.) (12).

Скрининг и основные принципы его организации.

Рак шейки матки является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного **скрининга**. Это заболевание широко распространено; является важной проблемой здравоохранения; имеет надёжно распознаваемую преคลินิกескую фазу; длительный период развития; существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надёжный скрининг-тест – **цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и цервикального канала**. (3). Последнее соответствует всем требованиям рекомендаций ВОЗ 2008, 2014 гг., предъявляемым к организации эффективного скрининга.

Цитологический скрининг – это массовое обследование женского населения определённой возрастной группы с целью выявления лиц с дисплазией и РШМ при отсутствии клинических симптомов.

Главная задача скрининга – формирование групп риска, имеющих наибольшую вероятность заболевания раком шейки матки, и лиц, уже являющихся носителями рака. Эти женщины нуждаются в дополнительном обследовании и наблюдении или лечении. (12,13).

Следует отличать скрининг от ранней диагностики, т.е. выявления заболевания у больных, которые сами обратились к врачу (11).

Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и особенно смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счёт увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм (8).

Наибольшая эффективность, согласно данным литературы, отмечена у организованного планируемого на национальном уровне (систематического) скрининга по сравнению с неорганизованным (спорадическим) скринингом (12,13). Организованный популяционный скрининг, проводимый в ряде развитых стран Западной Европы и Северной Америки показал высокую эффективность и способствовал снижению заболеваемости и смертности от инвазивного рака шейки матки через 20-30 лет на 60-80% (6,8).

Цервикальный скрининг эффективно снижает заболеваемость РШМ в масштабах страны только в том случае, если он правильным образом организован. Согласно рекомендациям ВОЗ 2008, 2014 гг. для выполнения этого условия необходимо соблюсти следующие **принципы**:

- высокий охват (не менее 80%) целевой группы;
- надлежащее наблюдение и лечение женщин, у которых при скрининге выявлена патология; усилия по увеличению охвата будут напрасными, если за теми, у кого выявлена патология, не будет обеспечено правильного последующего наблюдения;
- эффективные связи между скринингом, диагностикой, лечением и последующим наблюдением;
- достаточное материально-техническое и финансовое обеспечение.

Организация профилактических мероприятий подобного масштаба в России с учётом вышеуказанных принципов возможна только при условии, что они станут общенациональной федеральной программой здравоохранения.

Необходимость организации национальной программы скрининга РШМ в России.

В нашей стране хорошие результаты были получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 гг.) заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась с 31,61 до 8,13 на 100000 женщин (на 74,3%); почти такое же снижение достигнуто и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 году до 1/4 в 1984 году. На некоторых отделениях железной дороги было отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет (6,8). Однако, начиная с 1990-х годов, в связи с ухудшением экономической ситуации в стране, проведение ежегодного массового цитологического скрининга стало невозможным, что привело к росту заболеваемости инвазивным РШМ.

На сегодняшний день в Российской Федерации организованный скрининг не проводится. Выявление предрака и РШМ осуществляется только при диспансеризации, которая стала обязательной с 2013г. (приказ Минздравсоцразвития России от 04.02.2010 г. № 55н «О порядке проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан» и Федеральный закон от 21.11.2011 г. 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»). В настоящее время диспансеризация в России регулируется Приказом Минздрава России от 26.10.2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения». Согласно данному приказу «охват населения, подлежащего диспансеризации в текущем году планируется не менее 63%».

Такой охват населения недостаточен для эффективного скрининга. Кроме того, такой вид скрининга является оппортунистическим, т.е. когда обследование женщин, уже имеющих известную патологию происходит на предмет выявления другой болезни, т.е. фактически «при возможности, «случайно». В действительности же регулярное цитологическое обследование проходят только 25-30% женского населения, межскрининговый интервал варьирует от 1 до 5 лет, что, естественно, мало влияет на общие показатели заболеваемости и смертности по стране (5,11).

Кроме того, по всей стране (даже в крупных центральных городах РФ, обладающих большими потенциальными возможностями) сокращается число смотровых кабинетов – первичного звена скрининговых осмотров. Сеть централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) существует, однако многие из них за прошедшие 20 лет были реформированы, а то и просто закрыты, и работа по цитологическому исследованию

гинекологического материала с диспансерных осмотров выполняется в КДЛ амбулаторно-поликлинических учреждений специалистами без специальной подготовки по клинической цитологии.

С учётом всего выше изложенного, назрела необходимость разработки программы национального цитологического скрининга рака шейки матки.

Создание программы особенно актуально в рамках национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями и обеспечением охвата всех граждан профилактическими медицинскими осмотрами (во исполнение Указа Президента РФ от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.»).

Условия эффективности национальной программы цитологического скрининга РШМ в России.

1. Выделение средств на организацию национальной программы. Согласно данным литературы, простой гинекологический осмотр с цитологическим исследованием мазка снижает риск смерти от рака шейки матки примерно на 90%. Более того, за счёт выявления и последующего лечения предраковых состояний на 70% снижается риск развития рака и необходимость проведения калечащих операций. Согласно заключению ВОЗ, данный вид скрининга является **«наилучшим вложением» системы здравоохранения** в связи с его дешевизной и высокой эффективностью (4).

2. Охват населения не менее 80%.

В качестве меры по увеличению охвата скринингом женского населения следует, в первую очередь, отметить сохранение существующих и организацию новых смотровых кабинетов при амбулаторно-поликлинических учреждениях. Смотровые кабинеты – первичное звено в процессе скрининга РШМ; на этом этапе акушеркой проводится первичный гинекологический осмотр женщины со взятием цитологического мазка. Осмотру в смотровом кабинете подлежат все женщины, относящиеся по возрасту к группе скрининга (2). Осмотр женщин в смотровом кабинете рекомендуется сделать обязательным перед посещением любого специалиста амбулаторно-поликлинического учреждения, тем самым максимально увеличив охват женского населения.

Кроме этого, требуется проведение систематической санитарно-просветительской работы для информирования и мотивации женщин. Целесообразно использовать все возможные формы этой работы: санитарно-просветительскую информацию (наглядную,

в средствах массовой информации: телевидение, радио, печать), рассылку индивидуальных приглашений (например, через единую медицинскую информационно-аналитическую систему) и прочее.

3. Маршрутизация пациентов.

Согласно рекомендациям ВОЗ, скрининг эффективен только в том случае, если существует хорошо организованная система наблюдения и лечения. Поэтому должна быть чётко организованная маршрутизация пациенток: смотровой кабинет-женская консультация - специализированное онкоучреждение (диспансер, стационар).

Скрининговое обследование не рекомендуется женщинам, у которых последний мазок с шейки матки выявил патологические изменения, или при осмотре в зеркалах была выявлена патология. Поэтому, в соответствии с вышеуказанной схемой в смотровом кабинете цитологический мазок берётся акушеркой только в случае, если визуально шейка матки не изменена (5).

Женщин с выявленной на момент осмотра патологией следует далее направлять в женскую консультацию на приём к врачу-гинекологу для дальнейшего обследования и лечебных мероприятий. При выявлении предраковых заболеваний различной степени тяжести и рака шейки матки пациентка должна быть направлена врачом-гинекологом женской консультации к онкогинекологу в специализированное онкологическое учреждение для прохождения лечения и последующего наблюдения.

Организованная таким образом маршрутизация пациенток даёт возможность отделить здоровых женщин от пациенток с выявленной патологией и нуждающихся в последующем наблюдении и лечении, а также создать в ЦЦЛ информационную базу данных последних.

4. Периодичность осмотров; возраст начала и окончания скрининга.

Возраст начала и окончания скрининга широко обсуждаются в литературе, и имеются различные мнения относительно возраста начала скрининга.

По рекомендациям ВОЗ 2008г., обследованию в рамках скрининга следует подвергать всех женщин в возрасте 25-65 лет, которым никогда не проводили цитологическое исследование мазков с шейки матки или проводили его более 3-х лет назад. ВОЗ не рекомендует проводить скрининг РШМ женщинам в возрасте до 30 лет, т.к. у молодых женщин ВПЧ-инфекции носят транзиторный характер, и ВПЧ самостоятельно элиминируется из организма (12). При условии же, что имеются свидетельства о развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) высокой

степени у лиц моложе 30 лет, возможно изменение возраста начала скрининга на более молодой (12).

Для установления нижней границы возраста скрининга для России, следует учесть, что в нашей стране папилломавирусная инфекция наиболее широко распространена среди сексуально активных подростков и женщин молодого возраста. Так, средний возраст начала половой жизни по Московской области составил 14,6 года. Анализ данных опроса в некоторых регионах России показал, что к 15 летнему возрасту сексуальный дебют имеют 5,6% девушек и 19,5 % юношей; к 17 годам практически каждый второй подросток (47,8%) начал сексуальные отношения; к 19-летнему возрасту, т.е. к окончанию подросткового периода, сексуально активны 81,7 % подростков. По данным анкетирования (со слов самих девушек) половую жизнь в возрасте 12-13 лет начали 5% девушек-респонденток, в возрасте 14 лет – 22%, в 15 лет начали половую жизнь 40 %. (5).

РШМ обычно развивается медленно. Развитие инвазивного РШМ из предраковых заболеваний занимает около 10 лет (13). Пик заболеваемости папилломавирусной инфекцией наступает вскоре после начала половой жизни. В большинстве случаев инфекции, вызываемой ВПЧ, наступает самопроизвольное излечение, а сама инфекция не проявляется клинически. Однако персистирующая инфекция, вызываемая определенными типами ВПЧ (чаще всего 16 и 18), может вызывать предраковые заболевания, которые в отсутствие лечения могут прогрессировать и приводить к раку шейки матки.

Ввиду заметного «омоложения» РШМ (прирост заболеваемости у женщин моложе 29 лет за последние 20 лет составил более 200%) и начала половой жизни в 12-15 лет, следует установить возраст начала скрининга – **25 лет**, с тем, чтобы своевременно выявить предраковые заболевания и предотвратить развитие рака.

Верхний возрастной порог скрининговой программы может быть ограничен **60 годами** (в рекомендациях ВОЗ – не менее 49 лет), т.к. за пределами возраста 60 лет и старше женщины с регулярным адекватным обследованием и негативными тестами имеют низкий риск заболевания (8).

При достаточных ресурсах женщин в возрасте 25-49 лет можно обследовать каждые 3 года. Обследования, проводимые каждые 3 года, почти так же эффективны, как и ежегодные (13). У женщин в возрасте 25-49 лет при отсутствии визуальной патологии при осмотре и отрицательном ПАП-тесте скрининговый интервал может быть увеличен до 5 лет.

Женщин старше 50 лет нужно обследовать 1 раз в 5 лет. Если при двух последних цитологических исследованиях мазков с шейки матки патологии не выявлено, обследование в рамках скрининга женщинам старше 65 лет не проводят (13).

ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ ЖЕНЩИН ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГА – 25 - 60 (вкл.) лет

ГРУППЫ ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН.

- 1. 25 – 49 лет**
- 2. 50 – 60 лет**

ПЕРИОДИЧНОСТЬ: в возрасте женщин 25 - 49 лет – 1 раз в 3-5 лет, в возрасте старше 50 лет - 1 раз в 5 лет.

5. Основа скрининга – цитологическое исследование мазков с шейки матки (традиционный мазок – ПАП-тест) в централизованных цитологических лабораториях.

Этот тест соответствует всем требованиям рекомендаций ВОЗ 2008, 2014 гг., предъявляемым к организации эффективного скрининга являясь:

- простым в осуществлении,
- чувствительным (чувствительность до 83%),
- специфичным (специфичность – 96,8 %),
- воспроизводимым,
- **недорогим!** (по сравнению с мазком, приготовленным методом жидкостной цитологии; не требующим дорогостоящего импортного оборудования); возможно проводить на экономичном оборудовании отечественных производителей с использованием недорогих красителей и расходных материалов),
- лёгким в исполнении и отслеживании,
- безопасным и приемлемым для целевой группы методом.

Цитологическое скрининговое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала для выявления предраковых заболеваний и рака шейки матки должно проводиться только в централизованных цитологических лабораториях (ЦЦЛ), имеющих высококвалифицированные кадры и осуществляющих цитологическую диагностику с высокой эффективностью. Это многократно подтверждалось отчётами, докладами на научных конференциях, написанием многочисленных статей.

Кроме того, в ЦЦЛ формируется база обследованных женщин; из базы формируются группы повышенного риска для развития РШМ. В ЦЦЛ также формируются отчёты о выявленной патологии и заболеваемости РШМ женщин целевой группы.

Структура работы ЦЦЛ позволяет выполнять значительные объёмы скрининговых исследований из-за возможности выполнения двухступенчатого просмотра препаратов (см. далее – Лабораторный этап).

6. Метод жидкостной цитологии.

В настоящее время в нашей стране внедряется метод жидкостной цитологии (ЖЦ). Материал, полученный при помощи щёточек, помещается в жидкую консервирующую транспортную среду и в таком виде доставляется в лабораторию. С помощью цитоцентрифуги приготавливаются тонкие мазки с монослойным расположением клеток и последующей влажной фиксацией (в отличие от традиционного мазка, который наносится на сухое стекло и фиксируется высушиванием на воздухе) (8,11).

У метода ЖЦ имеется ряд преимуществ перед традиционным мазком: возможность сохранять материал длительное время с возможностью при необходимости делать из того же материала повторные мазки. Часть из этих мазков может быть использована при необходимости для проведения дополнительных исследований (иммуноцитохимия, анализ ДНК и др.) (8,11). В некоторых странах, например, в Великобритании, Голландии метод ЖЦ используется наряду с традиционным методом при скрининге рака шейки матки (8,10).

Сравнение метода ЖЦ с традиционным методом исследования, проводившееся в международных исследованиях, не дало однозначных результатов (3). В некоторых публикациях сообщалось, что ЖЦ, вероятно, уменьшает число ложноотрицательных ответов и неудовлетворительных препаратов, и сокращает время исследования. Другие зарубежные авторы, например, Розенмайер К. и соавт. (10) отмечают, что использование системы SurePath по сравнению с традиционным методом повышает уровень выявления ЦИН I на 14%, а ЦИН II – на 8%, уровень же выявления РШМ остаётся неизменным.

Таким образом, очевидных преимуществ ЖЦ перед традиционным ПАП-тестом зарубежными авторами не отмечено. В отечественной литературе публикации, касающиеся опыта использования ЖЦ при скрининге РШМ, отсутствуют. Некоторые отечественные авторы отмечают следующие недостатки ЖЦ как метода (3,6,11):

- большие затраты на оборудование и расходные материалы;

- трудоёмкость обработки материала;
- удаление из препаратов эритроцитов, клеточного детрита, элементов воспаления, межучасточного вещества, которое лишает цитолога важной диагностической информации;
- в атласе The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes (2015) убедительно продемонстрировано, что цитологическая картина одного и того же процесса в традиционных и жидкостных препаратах при окраске по Папаниколау существенно различается, так же как и морфологические критерии (11).

- поэтому трактовка цитологической картины в мазках, приготовленных методом ЖЦ, требует от клинического цитолога специального обучения, подготовки и накопления опыта.

Следует отметить, что подготовка и обучение специалистов, в свою очередь, также являются затратным мероприятием.

Таким образом, жидкостная цитология является альтернативным, но более дорогостоящим методом при проведении скрининга.

7. ВПЧ-тестирование.

Доказано, что причиной развития РШМ являются типы высокого онкогенного риска вируса папилломы человека (ВПЧ), которые передаются половым путем и вызывают самую частую вирусную инфекцию половых органов. В какой-то момент жизни ВПЧ инфицируются почти все лица, ведущие половую жизнь. У некоторых из них инфекция возникает повторно.

В большинстве случаев инфекции, вызываемой ВПЧ, наступает спонтанная элиминация вируса из организма, а сама инфекция не проявляется клинически. Однако, инфекция, вызываемая определенными типами ВПЧ (чаще всего 16 и 18), может персистировать и приводить к развитию дисплазий различной степени и раку шейки матки.

Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что тестирование на ВПЧ стало рассматриваться как важный элемент скрининга этого заболевания (5).

Метаанализ, проведенный с целью сравнения диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ при первичном скрининге показал большую специфичность цитологического метода (96,8%) по сравнению с ВПЧ-тестом (94,1%); но меньшую чувствительность. Чувствительность обоих тестов при совместном применении показала 100%, а специфичность - 92,5%.

ВОЗ рекомендует проведение исследования цитологического материала на наличие ДНК онкогенных типов ВПЧ в следующих случаях:

- если в ходе цитологического скрининга в цервикальном мазке были выявлены патологические изменения (13)
- в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с ЦИ (12)
- при ведении пациенток с неопределёнными результатами ЦИ (12)
- для мониторинга терапии цервикальных поражений высокой степени (CIN II+) (12).

Каждая женщина, имеющая признаки ВПЧ-инфекции в цитологическом мазке, полученном при скрининге, и положительный ДНК ВПЧ-тест, должна быть направлена в женскую консультацию для соответствующего лечения.

При негативных результатах ВПЧ-теста женщине можно не проходить повторный скрининг, по меньшей мере, на протяжении 5 лет, но она должна пройти повторный скрининг в течение 10 лет. По сравнению с другими типами тестов это означает значительную экономию средств для системы здравоохранения, с одной стороны.

С другой стороны, включение ВПЧ-теста в широкомасштабный скрининг в качестве дополнения в традиционному Пап-тесту значительно повысит стоимость скрининга. (11). Пока в России ВПЧ-тест доступен не во всех регионах – его оплачивают либо страховые компании, либо сами пациентки.

На сегодняшний день, к недостаткам ВПЧ-теста относятся необходимость использования сложного лабораторного оснащения и относительно высокая стоимость.

8. Лабораторный этап

При гинекологическом осмотре **взятие материала и приготовление мазков для ЦИ** осуществляется врачом гинекологом или хорошо обученной акушеркой. Получение материала для цитологического исследования должно быть отложено, если у женщины: менструация, острое заболевание половых путей, в период лечения генитальной инфекции, менее чем через 48 часов после полового акта, использования лубрикантов, раствора уксуса или Люголя, тампонов или спермицидов, спринцевания и других манипуляций во влагалище; введения во влагалище медикаментов, в том числе геля для УЗИ. Взятие материала осуществляется специальным инструментом – щёточка Cervex-Brush, Cytobrush и др. Недопустимо использовать приспособленные инструменты и средства, так как это приводит к снижению эффективности ЦИ, вплоть до нулевых

результатов. Цервикальную щётку вводят во влагалище под визуальным контролем. Её конус осторожно направляют в цервикальный канал. После введения щётку прижимают к поверхности шейки и делают пять полных круговых вращений: три по часовой стрелке и два - против. После этого щётку извлекают из цервикального канала, а её содержимое наносят на предметное стекло линейным движением вдоль него с использованием обеих сторон щётки. В соскобе для цитологического исследования при гинекологическом осмотре должны обязательно содержаться клетки из зоны трансформации и/или эпителия цервикального канала.

Методика приготовления мазка:

Необходимой предпосылкой для точной оценки морфологических особенностей клеток является правильно сделанный, качественно фиксированный, поступающий в лабораторию в сопровождении необходимых данных мазок.

Невыполнение этих условий ведёт к неправильному распределению клеток ткани, неполному выявлению их морфологических особенностей, «пропуску» важной диагностической информации на предметном стекле и, тем самым, к ошибочной оценке цитологической картины, а значит к неполноценному или ошибочному диагнозу.

Правильно приготовленный цервикальный мазок должен отвечать следующим условиям:

Мазок должен начинаться на 1см от узкого края предметного стекла и заканчиваться примерно в 1,5см от другого края предметного стекла. Мазок не должен достигать длинного края стекла. Между мазком и краем предметного стекла должно оставаться расстояние примерно 0,3см. Хороший мазок должен быть максимально тонким (приближающимся к однослойному), равномерной толщины (не волнообразным) на всём протяжении. Клетки в мазке должны быть равномерно распределены. Все участки мазка должны хорошо просматриваться и не иметь «толстых участков», содержащих непросматриваемые (плохо просматриваемые) скопления или комплексы клеток. Для приготовления цитологических препаратов предпочтительнее использовать предметные стёкла со шлифованным краем и матовой

полосой для записи, которые легко маркируются простым карандашом или перманентным маркером. Стекла - препараты должны иметь идентификацию (маркировку): на них должна быть чётко нанесена фамилия пациентки и/или её индивидуальный номер, идентичные фамилии или номеру в бланке-направлении материала для ЦИ. Возможно использование штрих-кодов.

Транспортировка и доставка биологического материала.

Для доставки биологического материала необходимо иметь специальные контейнеры. По правилам биологической безопасности не допускается контакт биологического материала и бланка направления. Цитологический материал доставляют в лабораторию в ближайшие сроки после его взятия:

- высушенные мазки – препараты **до 5 рабочих дней**;

Полученный материал доставляют в лабораторию с заполненным бланком-направлением (форма 446/у, утверждённая приказом Минздрава России от 24.04.2003 г. № 174 «Об утверждении учётных форм для цитологических исследований»). Лицевую сторону учётной формы заполняет врач или акушерка, которая направляет материал на ЦИ. На каждую пациентку должно быть оформлено по 2 бланка: один бланк после выполнения цитологического исследования остаётся в архиве ЦЦЛ, второй направляется в лечебное учреждение, к которому прикреплена пациентка.

Промаркированные стёкла должны быть выставлены в штатив-контейнер для транспортировки строго по порядку, согласно последовательности бланков-направлений. Направления транспортировать вне контейнера запрещается.

Прием и регистрация биологического материала.

Сотрудник лаборатории, который принимает материал, должен проверить правильность транспортировки, маркировку препаратов, оформление направления, отметить число присланных препаратов. Приём материала должен осуществляться в журнале поступления ответственным сотрудником лаборатории под роспись с указанием даты, времени доставки и название лечебного учреждения (2).

При выявлении несоответствия маркировки материала, правильности заполнения направления и прочих недочётов, информация об ошибке заносится в бракиражный

журнал, а материал с сопроводительным бланком возвращается в ЛПУ для устранения несоответствия.

Порядок доставки и приёма материала необходимо заранее согласовывать между ЛПУ и лабораторией, что должно быть оформлено документально.

Регистрация результатов цитологического исследования осуществляется в медицинской лабораторной информационной системе и/или бумажном журнале учёта цитологических анализов с указанием: порядкового номера (нумерация анализов сквозная с 1 по 31 декабря ежегодно); ФИО пациента; года рождения пациента; способа получения материала; клинического диагноза; результата цитологического исследования; ФИО исполнителя и даты выдачи заключения.

Правила фиксации препарата.

Фиксацию мазка проводят в соответствии с методикой. Для классической цитологии - высушенный на воздухе мазок фиксируют в метаноле или красителе-фиксаторе (Май-Грюнвальд, Лейшман).

Правила окрашивания препарата.

Традиционно приготовленные препараты окрашиваются аппаратом для автоматической окраски с чётким соблюдением протокола окрашивания, прописанного для используемых реактивов. Надлежит использовать один из следующих методов окрашивания: по-Паппенгейму (модификация по- Романовскому или по-Лейшману).

При окраске «вручную»:

1-я емкость "фиксатор - краситель по- Май-Грюнвальду" или «фиксатор – краситель по Лейшману». Используется готовый промышленный раствор;

2-я емкость " рабочий раствор по-Романовскому". Рабочий раствор готовится разведением промышленного раствора дистиллированной водой (рН 6,8-7,2 - измеряется рН-метром) в соответствии с прилагаемой инструкцией к раствору. Разведение можно устанавливать эмпирическим путем, так же, как и время экспозиции.

Технология окрашивания препаратов:

- Каретку со стёклами-препаратами погружают в 1-ю емкость. Фиксатор должен полностью покрывать стёкла. Экспозиция 3 минуты.
- Далее переставляют каретку со стёклами-препаратами во 2-ю емкость. Экспозиция 12 минут (соскобы с шейки матки и цервикального канала).
- Каретку со стёклами-препаратами аккуратно, плавными движениями промывают в дистиллированной воде. Дают стечь излишкам воды, оставшуюся влагу удаляют при помощи марли. Сушат в аппарате для сушки - 10 минут.
- Окрашенные стекла-препараты укомплектовывают направлениями, согласно маркировке (присвоенному идентификационному коду).
- Препараты с гинекологического осмотра передают на первую ступень просмотра медицинским технологам.

Аналитический этап

Аналитический этап включает в себя изучение детальной информации о пациентке: изучение бланка направления, проведение собственно микроскопического исследования, оценка результатов изучения цитологической картины, формирование заключения.

Анализ клинических данных

Перед началом микроскопического исследования необходимо изучить направительный бланк для получения детальной клинической информации о пациентке. Большое значение для трактовки цитологических мазков в гинекологии имеет возраст пациентки, сбор гинекологического анамнеза, дата последней менструации, гормональный статус или информация о применении гормональных препаратов.

Микроскопическое исследование цитологического препарата.

Оценка адекватности материала.

Исключительно важное значение имеет получение полноценного информативного материала. Известно, что РШМ развивается в зоне трансформации (в месте перехода цилиндрического эпителия в многослойный плоский эпителий, которое у женщин репродуктивного возраста в большинстве случаев совпадает с областью наружного

зева. Соскоб при заборе материала должен обязательно включать зону трансформации и/или эпителий цервикального канала.

Адекватным можно считать препарат, если материал содержит достаточное количество клеток эпителия, в том числе плоского, цилиндрического и/или метаплазированного.

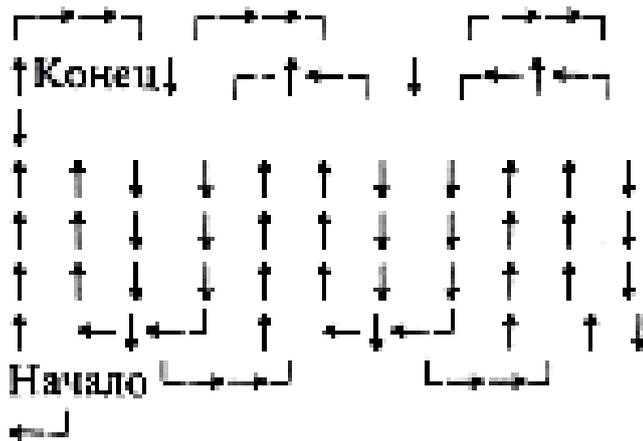
Недостаточно адекватным считается препарат при отсутствии клеток эндоцервикального и метаплазированного эпителия из зоны трансформации, но при достаточном количестве сохранных клеток плоского эпителия. Об этом обязательно информируют акушерку или врача, взявшего соскоб.

Неадекватные препараты с толстым слоем материала, содержащие недостаточное количество клеток, и препараты, в которых преобладают кровь, слизь, элементы воспаления, разрушенные клетки и имеется небольшое число сохранных эпителиальных клеток. Такие препараты должны быть исключены из просмотра.

Микроскопия.

Для получения полноценной информации необходимо последовательное микроскопическое изучение всего цитологического мазка. Обзор цитологической картины проводят под малым увеличением (10^{\times}), детализацию выбранных объектов – под увеличением ($20-40^{\times}$); далее микроскопическое изучение мазка выполняется под иммерсионным объективом (100^{\times}). Начинают исследование при малом увеличении объектива $\times 10$ с изучения полей зрения по краю препарата, затем методом "систематического перекрестного двухфазового шага", который позволяет практически без пропуска изучить каждый миллиметр площади препарата (рис.):

Рис. Систематический перекрестный двухфазовый шаг при исследовании мазка.



При исследовании материала полученного при гинекологическом осмотре (скрининге) осуществляется **двухступенчатый просмотр**:

Первая ступень.

Осуществляется медицинским цитотехнологом/цитотехником (по принципу описанному выше) под контролем врача:

При выявлении патологии препарат передают врачу-цитопатологу на вторую ступень просмотра - диагностическое исследование.

Результат "без патологии" одобряет врач.

Оценка цитологической картины при микроскопическом изучении мазков.

Вначале дают общую оценку. Она включает фон препарата, наличие и характер межучного вещества: количество и расположение клеток, образование пластов, комплексов или структур, характер клеточных границ. Характеристика клеток проводится по следующим пунктам: размеры и форма клеток; форма и размеры ядра, его расположение, состояние окрашивания; ядерно-цитоплазматическое соотношение; характер строения хроматина. Характеристика ядрышек включает их наличие, количество, форму, размер и чёткость границ. При характеристике пролиферативной активности определяют: наличие молодых клеточных форм; наличие и число митозов (в том числе атипичных); наличие многоядерных клеток. Характеристика цитоплазмы включает: её объём, цвет, равномерность окрашивания, чёткость границ; секрецию, наличие вакуолей и вакуолизацию; наличие признаков дистрофии.

При микроскопическом исследовании мазков необходимо проводить системное изучение всего материала, начиная с общей оценки и заканчивая детальным анализом

клетки и её компонентов. Только оно позволит воссоздать полную цитологическую картину и трактовать её в цитологическом заключении (11).

Оценка результатов цитологической картины и формирование заключения.

Цитологическое заключение формулируется в соответствии с действующей классификацией. Результаты цитологического исследования гинекологического мазка отражаются в виде стандартных формализованных цитологических заключений (форма № 446у-02, утвержденная приказом МЗ России от 24.04.2003 №174) .

Регистрация цитологических заключений, архивирование бланков и препаратов.

Цервикальный скрининг:

Обязательному архивированию подлежат препараты с диагнозом злокачественного новообразования, дисплазия I - III, ВПЧ - инфекция. Срок хранения: до востребования или не менее 5 лет.

Остальная патология - на усмотрение заведующего ЦЛ и соответствующего распоряжения.

Бланки-направления – первый экземпляр - (форма 446/у, утверждённая приказом Минздрава России от 24.04.2003 г. № 174 «Об утверждении учётных форм для цитологических исследований») от пациенток с выявленной при скрининге патологией должны храниться в архиве ЦЦЛ в течение 5 лет; без выявленной патологии – 1 год.

Сроки выдачи заключений по цитологическому исследованию.

При исследовании материала, полученного при гинекологическом осмотре (скрининге) – до 14 рабочих дней.

Правила обработки и утилизации медицинских отходов и предметных стёкол в ЦЦЛ.

ЦЦЛ используют в своей работе биологические материалы, относящиеся, согласно Сан ПиН 1.3. 2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами 3-4 групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней», к классу Б.

Все отходы класса Б подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции).

Перемещение отходов класса Б за пределами лаборатории в открытых ёмкостях не допускается.

9. Отчётность.

Предлагается следующая форма отчёта по скринингу РШМ (за 6 месяцев, 12 месяцев):

№ п/п	Информация о цитологических исследованиях (количестве соскобов с визуально здоровых ШМ женщин возраста 25-60 лет), поступивших в ЦЦЛ по скринингу	Месяц, год исследования
1.	Получено препаратов по скринингу заболеваний ШМ. Всего	
2.	Оценено качество препаратов. Всего	
2.1	В т.ч. признаны: адекватными	
2.2	недостаточно адекватными	
2.3	неадекватными	
3.	Число препаратов, по которым сделано цитологическое заключение. Всего	
3.1	Признаны здоровыми, NILM	
3.2	Выявлено: Нерезко выраженные изменения плоского эпителия: - LSIL, CIN I, лёгкой дисплазии - изменениям, характерным для папилломавирусной инфекции CIN I, HPV	
3.3	Выраженные изменения клеток плоского эпителия : HSIL, CIN II, умеренная дисплазия	
3.4	Выраженные изменения клеток плоского эпителия : HSIL, CIN III, тяжёлая дисплазия	
3.5	Карцинома	
3.6	Фоновые заболевания ШМ	
3.7	Другие заболевания ШМ	

10. Создание Центра лабораторного контроля над осуществлением скрининга РШМ.

Такой центр необходимо создать на базе аккредитованной цитологической лаборатории. Он должен выполнять следующие функции:

- координировать работу и осуществлять контроль над выполнением скрининга, связь в ходе выполнения скрининга между региональными (территориальными) ЦЦЛ и Министерством здравоохранения РФ

- получать из региональных ЦЦЛ и проводить анализ сведений о выявленных случаях дисплазий различной степени тяжести и раков шейки матки (в виде отчёта) в ходе выполнения скрининговой программы
- создать и поддерживать соответствующую базу данных;
- осуществлять ежегодный контроль на федеральном уровне над отчётностью по скринингу с передачей информации в Министерство здравоохранения РФ
- выполнять внешнюю оценку контроля качества цитологических исследований в ходе выполнения цервикального скрининга
- проводить тематическое усовершенствование врачей цитопатологов, и из числа среднего мед. персонала - цитотехнологов /цитотехников, а также стажировку «на рабочем месте» по цервикальной цитологии с выдачей удостоверения установленного образца.

Организация Центра лабораторного контроля над осуществлением скрининга РШМ возможна на базе отделения онкоцитологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России как одного из ведущих онкологических учреждений РФ, осуществляющего контроль над заболеваемостью и смертностью от онкологических заболеваний.

Литература.

1. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. №1. С.34-40.
2. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ 57005-2016 Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. – М.: Стандартинформ.
3. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки//Практическая онкология. 2010. Т.11, № 2 . С. 66-73.
4. Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения/ под ред. Тюляндина С.А., Жукова Н.В.. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2018. – 28 с.
5. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей/ под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ., 2012. – 192 с.: ил.
6. Рак шейки матки/ под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчеевой.- СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 437 с.: ил.
7. Сан ПиН 1.3. 2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами 3-4 групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»
8. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки// В.И. Новик. – СПб: ООО ИПП «Ладога», 2012. – 128 с., 85 ил.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.
10. Сравнение эффективности применения систем SurePath, ThinPrep и традиционных методов цитологических исследований в качестве первичного метода исследования: систему SurePath связывают с повышенным уровнем выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН II)+ /Розенмайер К., Пеннинг К., Сиберс Э.Дж., Нейбер К.С., Маттйисе С.М., Баллегойен М., Кеменейд Ф.Дж. - Springerlink.com, 2015.
11. Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест/ Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.- 168 с. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
12. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice - 2-nd ed., World Health Organization 2014, ch. 5.
13. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice - 1-st ed., World Health Organization 2008, ch. 4.

14. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes/ Под ред. Ritu Nayar, David C. – Wilbur, 2015.