

На правах рукописи

УДК 618.146-006.6-073

Храмова Ольга Константиновна

**РОЛЬ ОПТИКОЭЛЕКТРОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В
ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2011

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития России (ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Минкина Галина Николаевна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Хашукоева Асият Зулъчифовна**

Доктор медицинских наук, профессор **Дамиров Михаил Михайлович**

Ведущая организация: ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации Московской области

Защита состоится _____ 2011 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06 при ГБОУ ВПО МГМСУ

Минздравсоцразвития России по адресу:

127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор М.М. Умаханова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Цитологический скрининг с целью профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований остается «золотым стандартом» в онкогинекологии (Monsonogo J., 2007; Vall C., Madden J., 2003). В странах с четко налаженными цитологическими скрининговыми программами произошло снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки на 50-70% (Safaian M., Solomon D., 2007). Тем не менее, за последние 10 лет эти показатели имеют тенденцию к росту, особенно у женщин молодого возраста (Bosch FX, de Sanjose S., 2007).

По данным Чисова В.И. и соавт. «грубый» показатель заболеваемости первичным раком в России составил в 2009 году - 18,8 на 100 000 женщин, а удельный вес данной патологии в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2009г. составил 5,3%. Частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. В результате, в РФ от РШМ ежегодно умирает более 6 000 женщин. Кроме того, в последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости первичным раком в возрастной группе до 29 лет (GLOBOCAN database. — <http://www-dep.iarc.fr/> / last access 25.01.2007).

В настоящий момент поиск новых лабораторных возможностей и разработка современных диагностических технологий направлены на повышение чувствительности первичного скрининга, унификацию метода и сведение к минимуму субъективизма в интерпретации результатов исследования.

TyScreen является одним из современных оптоэлектронных методов детекции интраэпителиальных поражений шейки матки в режиме реального времени. Данная оптокоэлектронная система оценивает способность первичальной ткани к отражению и рефракции инфракрасного и

видимого светового спектра параллельно с измерением ее электрических свойств, выделяет наиболее измененные параметры цервикальной ткани, сравнивает их с экспертной базой данных результатов гистологического исследования более 2000 пациентов и выдает заключение о наличии или отсутствии цервикального интраэпителиального поражения.

Способы применения оптикоэлектронного исследования в цервикальном скрининге только проходят апробацию, как в качестве самостоятельного инструмента, так и в комбинации с цитологическими и молекулярно-биологическими методами (определением вируса папилломы человека - ВПЧ-тестом) (Singer A., Corpleson M., 2003; Рудки Д. 2010).

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии с помощью новой оптикоэлектронной технологии TriuScreen.

Задачи исследования

1. Изучить структуру заболеваний шейки матки у пациенток кольпоскопического кабинета по данным гистологического исследования - референтного метода диагностики.
2. Оценить эффективность оптикоэлектронного исследования в обнаружении всех плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL) и интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL): а) на диагностическом этапе; б) на этапе постлечебного контроля; в) у пациенток двух возрастных групп.
3. Проанализировать случаи неэффективного оптикоэлектронного сканирования (гипер- и гиподиагностики).
4. Сравнить эффективность диагностики SIL и HSIL методами жидкостной цитологии и оптикоэлектронного сканирования, жидкостной цитологии и комбинированного тестирования:
 - а) TriuScreen в сочетании с жидкостной цитологией;
 - б) TriuScreen в сочетании с ВПЧ-тестом.

5. Определить место оптикоэлектронного исследования в цервикальном скрининге и диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

Научная новизна

Впервые, с использованием гистологического исследования (расширенной биопсии) в качестве референтного метода для всех обследованных пациенток, определены и сопоставлены основные операционные характеристики оптикоэлектронного исследования, жидкостной цитологии и комбинированного тестирования в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений.

Изучена возможность применения оптикоэлектронного сканирования на этапе постлечебного контроля, определены возможные ограничения метода и причины неэффективности оптикоэлектронного исследования.

Практическая значимость

В работе определены и сопоставлены характеристики новых скрининговых технологий: оптикоэлектронного сканирования, жидкостной цитологии и ВПЧ Digene-теста, изучена эффективность и целесообразность комбинированного тестирования.

Оптимизирован подход к диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений с помощью TriuScreen у женщин двух возрастных групп. Установлена степень риска неэффективного использования оптикоэлектронной технологии.

Определена роль оптикоэлектронного исследования и комбинированного тестирования в цервикальном скрининге и диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптикоэлектронная технология TriuScreen может рассматриваться как метод цервикального скрининга, обеспечивающий чувствительность, сопоставимую с высококачественным цитологическим исследованием, и

моментальный дихотомический результат, не зависящий от лабораторной инфраструктуры.

2. Эффективность TriScreen-диагностики снижается при поражениях малых размеров и/или расположенных в цервикальном канале, после лечения шейки матки и у женщин старшего возраста.

3. Применение TriScreen дополнительно к цитологическому исследованию позволяет существенно повысить чувствительность первичального скрининга.

4. Комбинированное тестирование с использованием TriScreen и ВПЧ-теста является наиболее эффективным способом цервикального скрининга и исключает «проскальзывание» предраковых поражений.

Личный вклад автора

Автором лично проводились оптическое сканирование с помощью прибора TriScreen, забор материала для жидкостного цитологического исследования и ВПЧ Digene-теста, расширенная кольпоскопия. После сбора первичного материала автором лично проведена статистическая обработка данных и их интерпретация с использованием современных статистических методов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику гинекологического отделения ГКБ № 68, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были представлены и доложены на Научно-практическом семинаре «Социальная значимость профилактики онкозаболеваний в гинекологии», Москва, 2009; Научно-практической конференции ФМБА «Ранняя диагностика, профилактика и современные методы лечения заболеваний шейки матки», Москва, 2009; Научно-практической конференции «Патология шейки матки и генитальные

инфекции. Профилактика рака шейки матки и репродуктивное здоровье».

Краснодар, 2010; XI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя».

Москва, 2010; Научно-практической конференции «Диагностика,

профилактика и лечение заболеваний шейки матки, влагалища и наружных

половых органов». С-Петербург, 2011; Образовательном семинаре

«Профилактика рака шейки матки». Иркутск, 2011; Региональной научно-

практической конференции «Папилломавирусная инфекция и

вакцинопрофилактика в онкологии». Томск, 2011.

Публикации

Основной материал исследования изложен в 13 публикациях, из которых 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из списка сокращений, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 156 страницах компьютерного текста, содержит 37 таблиц, 35 рисунков. Список литературы представлен 200 источниками, из которых 38 - на русском языке, 162 - на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на анализе результатов клинико-лабораторного обследования 120 пациенток, направленных в кольпоскопический кабинет в связи с наличием аномальных цитологических мазков, позитивного ВПЧ-теста и/или сомнительными результатами кольпоскопического исследования, а также с целью профилактики осмотра. Диагностические мероприятия включали: проведение оптического сканирования, жидкостную цитологию, ВПЧ-тестирование на присутствие вирусов папилломы человека высокого

онкогенного риска и кольпоскопическое исследование. По показаниям выполнялась расширенная биопсия шейки матки. Критерием включения в данное исследование явилось наличие результатов всех вышеперечисленных методов диагностики и результатов гистологического исследования.

Возраст пациенток колебался от 19 до 56 лет и в среднем составил 32,1±9,7 лет. Более 80% женщин находились в возрастном периоде высокой сексуальной и репродуктивной активности – от 20 до 39 лет. Свыше 35% пациенток ранее подвергались деструктивному лечению шейки матки, причем треть из них перенесли несколько деструктивных и/или эксцизионных процедур.

Морфологическое исследование ткани шейки матки, полученной в результате расширенной биопсии, было проведено всем пациенткам, включенным в исследование. Расширенная биопсия шейки матки проводилась путем петлевой (LEEP) или конусовидной (ЭК) электроэксцизии с помощью аппарата "Фотек" под кольпоскопическим контролем после определения зоны пораженного эпителия пробами с 5% раствором уксусной кислотой и раствором Люголя. Всего получено 120 расширенных образцов: 57 - в результате LEEP, 63 - в результате ЭК.

У пациенток с предварительным цитологическим диагнозом Н-SIL после процедуры конусовидной эксцизии выполнялся кертаж оставшейся части цервикального канала. Обработка полученного материала осуществлялась по стандартной гистопатологической методике в отделении патоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена.

Цитологическое исследование проводилось после осмотра шейки матки в зеркалах и оптикоэлектронного сканирования. В нашем исследовании использовалась новая технология приготовления высококачественных цитопрепаратов – **тонкослойная жидкостная цитология (ЖЦ)** с применением системы CYTOSCREEN (Италия) с последующей комбинированной окраской Май-Грюнвальд-Романовского-

Гимзы по Паппенгейму. Цитологическое исследование препаратов проводилось с помощью светового микроскопа ЛОМО ЕС ВИМАМ 11 (окуляры 10, объективы 10 и 100). Окончательный результат ЖЦ интерпретировался согласно классификации Бетседа (The Bethesda system, TBS) и вносился в разработанный цитологический протокол.

В качестве **метода для выявления ДНК ВПЧ** использовался метод Hybrid Capture (НСП) или Digene®HPV Test. Для проведения анализа использовались образцы цервикальных соскобов, взятых с помощью цервикальной щетки набора для диагностики ВПЧ высокого риска – НС II High-Risk HPV DNA Test – DNAPAR. Исследование проводилось на базе лаборатории Клинико-Диагностического Центра «ДиаВита».

Всем пациенткам после оптикоэлектронного сканирования и забора материала для жидкостной цитологии и Digene-теста было проведено **кольпоскопическое исследование** с помощью кольпоскопа фирмы "Leisegang" (Германия) при рабочем 15-кратном увеличении и, при необходимости, с использованием зеленого фильтра. Во всех случаях применялись тесты с 5% уксусной кислотой и водным раствором Люголя.

Для оценки кольпоскопической картины использованы термины Международной кольпоскопической классификации, принятой на XI Всемирном конгрессе по цервикальной патологии и кольпоскопии в Барселоне (2002 г.) (Walker P., Dehous S., De Palo G., et al., 2003). У всех обследуемых результаты кольпоскопии были графически внесены в индивидуальную карту, у части пациенток произведена цифровая фотоосъемка.

Если при обследовании был выявлен атипичный эпителий, под контролем кольпоскопа проводилась **расширенная биопсия** путем процедуры петлевой электроэксцизии (LEEP). В случае неудовлетворительной кольпоскопии (зона трансформации не визуализируется или визуализируется не полностью), а так же при

выраженной деформации шейки матки электроэкспизия выполнялась петлей треугольной формы – конусовидная экспизия (электроконнизация) шейки матки.

Оптический сканирование проводилось с помощью прибора TriScreen («Rolateschmies», Сидней, Австралия). Оптический сканер TriScreen состоит из ручного зонда, консоли и одноразовых сенсоров с высокоточными линзами и электродами для исследования поверхности шейки матки. В нашем исследовании оптический сканер использовался для исследования всей дальнейшей диагностической и лечебной манипуляцией на шейке матки. В зависимости от площади поражения сканировалось от 15 до 32 точек, в среднем - 21 точка. Продолжительность процедуры занимала 1-2 минуты. Результаты выдавались на бумажном носителе в двух вариантах: 1) Abnormal – обнаружены патологические изменения ткани шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) присутствует; 2) Normal – CIN отсутствует.

Статистический анализ точности диагностического метода производился путем расчета его операционных характеристик: чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов теста.

Чувствительность и специфичность, являясь стабильными характеристиками теста, не зависят от prevalensa (распространенности заболевания), но в то же время и не отражают вероятности наличия заболевания у конкретного пациента (Власов В.В., 2006). Вероятность наличия заболевания у лиц с положительным результатом и вероятность отсутствия патологии у лиц с отрицательным результатом теста характеризует прогностичность положительного и отрицательного результатов теста. Вследствие зависимости PPV и NPV от распространенности заболевания, эти показатели рассчитывались с учетом исходного prevalensa (P) в исследуемой выборке.

Оценка операционных характеристик базировалась на “слепом” сравнении результатов теста с “золотым стандартом” диагностики - гистологическим исследованием, во избежание ошибок “смещения к предполагаемому диагнозу”.

При анализе точности оптического сканирования проводилась оценка согласованности диагностических заключений путем определения *индекса Каппа*. Для расчета степени статистической связи использовались *коэффициент корреляции Пирсона (r)*, который применим к качественным переменным. Сравнение относительных частот внутри одной группы и в двух группах осуществлялось путем сравнения их доверительных интервалов (ДИ) и проверки нулевой статистической гипотезы. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p=0,01$.

Для наглядного сравнения эффективности диагностических методов использовался ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic, ROC-Curve) - построение характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов, т.е. величины $(1 - Sp)$.

Статистическая обработка полученного материала проводилась автором лично на персональном компьютере с использованием лицензионных программ Microsoft Office «Statistica» (StatSoft-Russia) v.6.0 и «Microsoft Excel 7.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты гистологической диагностики интерпретированы согласно CIN и Bethesda классификации, в соответствии с которыми у 53% обследованных пациенток обнаружены плоскоклеточные интраэпителиальные поражения: у 23% - поражения низкой степени тяжести - L-SIL (15 % ВПЧ-эффект и 7 % CIN 1) и у 30% - поражения высокой степени тяжести - H-SIL (5 % CIN 2 и 25% CIN 3). У 47% пациенток

интраэпителиальной патологии не обнаружено, диагноз соответствовал эндометриозу, незрелой метаплазии или реактивным изменениям эпителия.

Исследуемая выборка пациентов имела высокий базовый уровень первичкальных интраэпителиальных поражений, в том числе CIN 2,3. Для заболелания с относительно низкой распространенностью в общей популяции, таких как поражения высокой степени тяжести, это "обогащение" позволило провести более точную оценку чувствительности теста в отношении H-SIL, так как увеличилось число случаев для проведения анализа (рис. 1).

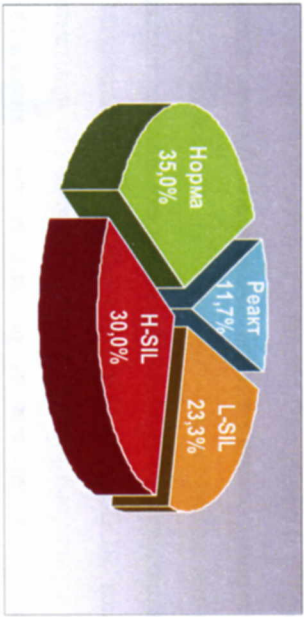


Рис.1 Структура гистологических диагнозов у обследованных пациенток в соответствии с классификацией Бетгелса

В итоге оптикоэлектронного сканирования с помощью прибора TtuScreen результат "abnormal" получен у 66,7% пациенток, 65,0% этих заключений соответствовали гистологическому диагнозу плоскоклеточного интраэпителиального поражения. Результат "normal" получен у 33,3% пациенток, гистологически отсутствие SIL подтверждено у 70,0% из них.

На этапе диагностики всех SIL и H-SIL (CIN 2,3) оптикоэлектронная технология продемонстрировала высокие показатели чувствительности (81,3% и 83,3%, соответственно) и прогностичности отщипательного

результата (70,0% и 84,6%, соответственно) на фоне невысокой специфичности (50,0% и 40,0%, соответственно) и прогностичности положительного результата (64,6% и 37,2%, соответственно). *Индекс Каппа* - 0,667 свидетельствовал о значительной степени согласованности диагностических заключений.

Для оценки достоверности скринингового теста не существует абсолютно четких критериев, поскольку приемлемые значения характеристик теста зависят или от заболелания, по поводу которого проводится скрининг, или от этапа диагностического обследования (Гринхальх Т., 2009). Высокочувствительный тест полезен для выявления больших в общей популяции, и такие тесты следует выбрать на ранних стадиях диагностического поиска, когда есть риск пропустить опасную, но излечимую болезнь. Специфичные тесты предпочтительны для подтвержденная диагноза, уже предложенного результатами других исследований (Петри А., Сэбин К., 2009). На этом основании мы считаем, что при отсутствии лабораторной инфрасструктуры оптикоэлектронная технология TtuScreen может рассматриваться как эффективный инструмент первичного цервикального скрининга.

Поскольку с возрастом происходит смещение линии стыка плоского и цилиндрического эпителия в цервикальный канал и зона трансформации может быть менее доступна для проведения диагностического сканирования мы проанализировали результаты TtuScreen-исследования у пациенток двух возрастных групп: до 35 и старше 35 лет.

Основные операционные характеристики оптикоэлектронного исследования в диагностике всех интраэпителиальных поражений у пациенток двух возрастных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристики TriScreen в диагностике SIL у пациенток двух возрастных групп

Возрастная группа	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)
< 35 лет	90,0 (81,1-98,9)	48,3 (32,6-63,4)	66,0 (54,0-78,0)	81,3 (66,0-96,0)
≥35 лет	63,8 (44,0-80,8)	56,2 (32,0-80,0)	61,8 (40,0-84,0)	58,4 (35,0-65,6)

На рис.2 представлены результаты сравнения характеристик TriScreen в диагностике N-SIL у пациенток двух возрастных групп.

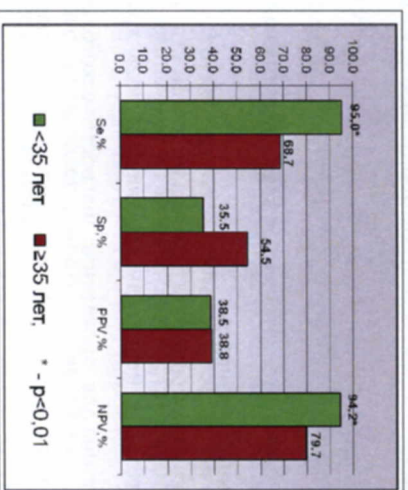


Рис.2 Сравнение характеристик TriScreen в диагностике

N-SIL у пациенток двух возрастных групп

Таким образом, TriScreen показал высокую чувствительность (95,0%) и прогнозность отрицательного результата (94,2%) в обнаружении предраковых заболеваний шейки матки у пациенток < 35 лет. Статистически значимое снижение чувствительности оптического электронного исследования, наблюдаемое в группе пациенток 35 лет и старше, вероятно, объясняется

повышением у последних частоты поражений, локализованных в цервикальном канале.

Еще одним направлением исследования был анализ случаев неэффективной TriScreen-диагностики. Ложноположительные заключения получены у 23% пациенток с отсутствием интраэпителиального поражения. Из них у 17,5% при плоскоклеточной метаплазии и у 5,8% при дискератозах шейки матки. Недостаточную специфичность сканирования, вероятно, можно объяснить схожими изменениями оптических и электрических свойств цервикальной ткани при вышеперечисленных процессах и интраэпителиальных поражениях, а так же, возможно, низким порогом чувствительности оптического электронного сканирования.

Если ложноположительный результат цервикального скрининга приводит к дополнительным обследованиям, ложноотрицательный угрожает невыявленной вовремя опасной болезнью. Из 12 наблюдений с ложноположительными заключениями TriScreen в 5 случаях морфологически присутствовал койлоцитоз, в 7 случаях – CIN: в 1 – CIN 1, в 2 – CIN 2 и 4-х – CIN 3. Важно заметить, что у 4 пациенток с «пропущенной» CIN кольпоскопия была признана неудовлетворительной, т.е. зона трансформации не визуализировалась или визуализировалась не полностью, а гистологически имело место очаговое поражение.

Для расчета степени статистической связи между ложноположительными заключениями TriScreen и неудовлетворительной кольпоскопией использован коэффициент Пирсона, который составил 0,43 и показал положительную корреляцию ложноположительных заключений TriScreen с количеством неудовлетворительных кольпоскопий. У остальных 3-х пациенток с «пропущенной» CIN кольпоскопия признана удовлетворительной, но ранее они подвергались деструктивному лечению шейки матки, а гистологически очаговая CIN2,3 обнаружена в эпидермизированной цервикальной железезе. Абсолютное большинство

пациенток (5 из 6) с ложноотрицательными результатами оптикоэлектронного исследования и «пропущенными» CIN2,3 были старше 35 лет, одна пациентка моложе 35 лет имела в анамнезе диатермоэлектроровагуляцию шейки матки. Цитологический диагноз у всех был позитивным: в 2-х случаях соответствовал Н-SIL, в 1- атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить изменения высокой степени тяжести (ASC-H), еще в 2-х – L-SIL, и в 1 – атипичным плоским клеткам неопределенного значения (ASCUS). Digene-тест также показал позитивный результат во всех 6 случаях неэффективной TriScreen диагностики при CIN 2,3.

Таким образом, ложнопозитивные заключения имеют место при незрелой доброкачественной плоскоклеточной метаплазии и кератозах шейки матки. В свою очередь, неудовлетворительная кольпоскопия и перенесенное лечение шейки матки являются факторами риска ложнонегативной TriScreen диагностики.

Эти выводы нашли подтверждение и при оценке эффективности оптикоэлектронной технологии TriScreen в диагностике остаточных поражений. 36 пациенткам, перенесшим эксцизию или электроконизацию по поводу CIN 2,3 через 6 месяцев после лечения шейки матки проведено оптикоэлектронное сканирование, ЖЦ, ВПЧ-тестирование и кольпоскопия. На основании наличия Н-SIL в цитологии и/или атипичического эпителия при кольпоскопии 5 пациенткам выполнена повторная биопсия: 2 – прицельная, 3 – повторная эксцизия с эндоцервикальным кюретажем. Критерием остаточного поражения явился позитивный гистологический результат – наличие CIN любой степени тяжести. В итоге остаточное поражение обнаружено в 4 наблюдениях: в 3 – HPV/CIN 1 и в 1 – CIN 3.

TriScreen исследование в 2 из 4 случаев остаточных поражений показало ложнонегативные результаты. Причем, у этих пациенток кольпоскопия на этапе постлечебного контроля была признана

неудовлетворительной, а гистологически подтвердилось остаточное интраэпителиальное поражение в эндоцервикальной железе.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют утверждать, что эффективность TriScreen-диагностики снижается при поражениях малых размеров и/или расположенных в цервикальном канале, после лечения шейки матки и у женщин старшего возраста.

На следующем этапе работы мы сравнили эффективность диагностики интраэпителиальных заболеваний методами оптикоэлектронного сканирования и жидкостной цитологии. При статистическом анализе за порог чувствительности цитологического метода приняты ASC-H.

Характеристики TriScreen и жидкостной цитологии в диагностике SIL и Н-SIL представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристики TriScreen и жидкостной цитологии в диагностике SIL и Н-SIL

Характеристики	TriScreen		ЖЦ	
	SIL	Н-SIL	SIL	Н-SIL
Se, %	81,3	83,3	68,8	80,6
(95% ДИ)	(71,4-90,6)	(71,0-95,0)	(57,7-80,3)	(69,2-94,8)
Sp, %	50,0	40,0	78,6	68,0
(95% ДИ)	(37,0-63,0)	(29,6-50,4)	(69,0-91,0)	(58,1-77,9)
PPV, %	64,6	37,2	79,6	72,1
(95% ДИ)	(54,6-0,5)	(26,4-47,6)	(69,2-91,8)	(59,0-85,0)
NPV, %	70,0	84,6	72,1	89,0
(95% ДИ)	(57,8-86,2)	(74,6-94,6)	(58,6-81,4)	(81,4-96,6)

Таблица 2 демонстрирует, что специфичность TriScreen в диагностике как SIL в целом, так и Н-SIL уступает соответствующим показателям ЖЦ, а чувствительность и прогностичность отрицательного

результата TruScreen сопоставимы с аналогичными показателями высококачественного цитологического исследования.

С целью максимального повышения эффективности диагностики комбинированного тестирования (КТ): 1) TruScreen с жидкостной цитологией (TruScreen+ЖЦ) и 2) TruScreen с ВПЧ-тестом (TruScreen+НСЦ).

Для этого мы сопоставили результаты вышеперечисленных тестов с гистологическими заключениями. Результаты КТ тогда считался положительным, когда результат хотя бы одного из тестов был положительным, что являлось показанием для проведения кольпоскопического исследования.

При сравнении характеристик ЖЦ и КТ (TruScreen+ЖЦ), обнаружено, что чувствительность последнего в отношении гистологически верифицированных Н-SIL (97,0%) статистически значимо выше ($p < 0,001$) соответствующего показателя ЖЦ (80,6%). Аналогичное повышение чувствительности КТ было получено и в отношении всех SIL (ЖЦ-68,8%, КТ-94,3%, $p < 0,001$) (рис. 3).

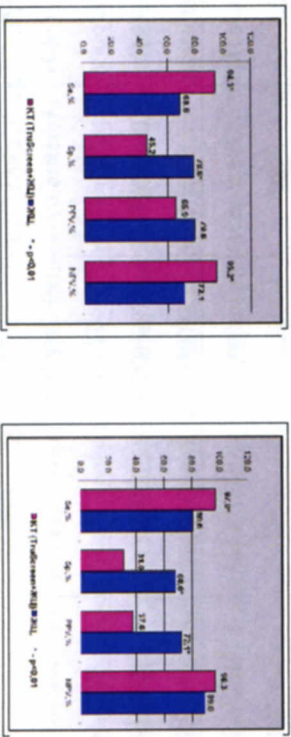


Рис.3 Сравнение характеристик жидкостной цитологии и КТ(TruScreen+ЖЦ) в диагностике SIL и N-SIL шейки матки

На следующем этапе исследования проведено сравнение операционных характеристик ЖЦ и КТ (TruScreen+НСЦ) (рис.4).

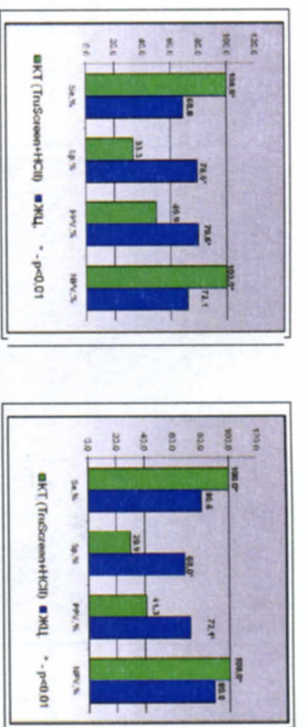


Рис. 4 Сравнение характеристик ЖЦ и КТ (TruScreen+НСЦ) в диагностике SIL и N-SIL

в диагностике SIL и N-SIL

Из рис. 4 видно, что чувствительность и прогнозность отрицательного результата КТ (TruScreen+НСЦ) превысили аналогичные показатели ЖЦ как в диагностике SIL – на 31,2% ($p < 0,001$) и 27,9% ($p < 0,001$), соответственно, так и в обнаружении Н-SIL – на 19,4% ($p < 0,001$) и 11% ($p < 0,001$), соответственно. Специфичность и прогнозность положительного результата ЖЦ выше аналогичных показателей КТ (TruScreen+НСЦ) на 45,3% ($p < 0,001$) и 29,7% ($p < 0,001$), соответственно, в диагностике SIL в целом, и на 38,1% ($p < 0,001$) и 30,8% ($p < 0,001$), соответственно, в обнаружении Н-SIL. Таким образом, применение TruScreen дополнительно к ВПЧ тесту является наиболее успешным, поскольку демонстрирует абсолютную чувствительность в диагностике CIN 2,3, а двойной негативный результат – 100% степень уверенности в отсутствии предракового поражения шейки матки.

На заключительном этапе данного исследования проведен ROS-анализ зависимости чувствительности тестов от вероятности ложноположительных результатов с целью наглядного сравнения эффективности изучаемых методов в диагностике CIN 2,3 (рис.5).

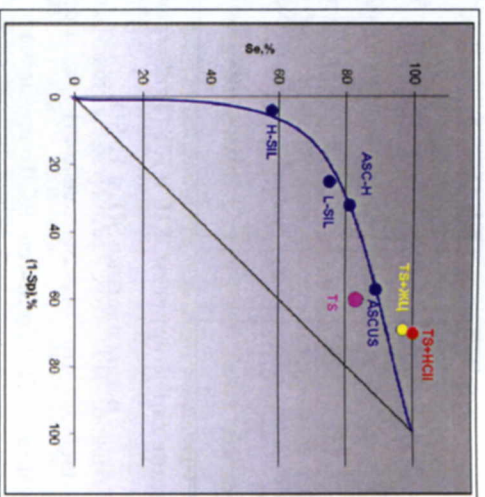


Рис.5 ЖЦ, TriScreen и КТ в диагностике CIN2,3

РОС-анализ наглядно продемонстрировал, что точки, соответствующие характеристикам TriScreen, сопоставимы с РОС-кривой ЖЦ, а точки, соответствующие характеристикам комбинированных тестов лежат выше и правее характеристической кривой ЖЦ, что наблюдается при повышении чувствительности метода ценой снижения его специфичности.

С целью оценки эффективности и полезности комбинированных тестов, проведено сравнение их стабильных характеристик с аналогичными показателями ЖЦ при двух точках разделения ASC-H и ASCUS. В результате анализа оказалось, что чувствительность обоих комбинированных тестов статистически значимо выше аналогичного показателя ЖЦ как при пороге чувствительности ASCUS, так и ASC-H, в то время как специфичность этих тестов сопоставима только при цитологическом пороге чувствительности ASCUS.

При определении эффективности и полезности диагностического теста необходимо иметь в виду, что стремление к минимуму ложных результатов является ошибкой, так как при таком подходе уравнивается значение ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а на практике

цена их последствий никогда не бывает одинаковой для каждого конкретного заболевания (Власов В.В., 2006). Так, при проведении скрининга на выявление предрака шейки матки ложноположительный результат может угрожать лишь дополнительным визитом к врачу, в то время как ложноотрицательный – невыявленной вовремя, опасной, но излечимой болезнью. Поэтому в данном случае требуется максимальное исключение возможности получения ложноотрицательных заключений.

КТ (TriScreen+НСЦ) показал 100% чувствительность в обнаружении Н-SIL при сопоставимой с ЖЦ (при пороге ASCUS) специфичности. Как оптическое сканирование, так и ВПЧ тестирование обеспечивают дихотомический и стандартизированный результат, а двойной негативный тест - 100% степень уверенности в отсутствии CIN 2,3.

Подводя итог проведенному исследованию, следует отметить, что оптическое сканирование TriScreen обеспечивает чувствительность, сопоставимую с высококачественным цитологическим исследованием, и моментальный дихотомический результат, а комбинированное тестирование с использованием TriScreen и ВПЧ-теста полностью исключает «проскальзывание» предраковых поражений.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний шейки матки у пациенток кольпоскопического кабинета плоскоклеточные интраэпителиальные поражения составляют 53,3%: 23,3% - поражения низкой степени тяжести (15,8 % ВПЧ-эффект и 7,5 % CIN 1) и 30,0% - поражения высокой степени тяжести (5,0 % CIN 2 и 25,0% CIN 3).

2. На этапе диагностики SIL и Н-SIL оптическое сканирование демонстрирует значительную степень согласованности диагностических заключений (*Каппа* - 0,667), высокие показатели чувствительности (81,3% и 83,3%, соответственно) и прогнозности отрицательного результата (70,0% и 84,6%, соответственно) на фоне недостаточной специфичности (50,0% и

40,0%, соответственно) и prognostичности положительного результата (64,6% и 37,2%, соответственно). Наилучшие показатели основных

операционных характеристик получены в группе пациенток моложе 35 лет. На этапе постлечебного контроля информативность метода ограничена и зависит от доступности зоны трансформации для сканирования.

3. Ложноотрицательные результаты TruScreen в диагностике интраэпителиальной неоплазии возможны при очаговых поражениях и/или локализации поражения в цервикальном канале. Риск оптической электронной типодиагностики положительно коррелирует с количеством неудовлетворительных кольпоскопических исследований (коэффициент Пирсона=0,43). Ложнопозитивные заключения могут иметь место при незрелой плоскоклеточной метаплазии и кератозах шейки матки.

4. В диагностике как SIL в целом, так и Н-SIL чувствительность и prognostичность отрицательного результата TruScreen сопоставимы с аналогичными показателями ЖЦ ($p > 0,01$), в то время как специфичность и prognostичность положительного результата TruScreen уступают соответствующим показателям ЖЦ ($p < 0,001$). Комбинированное тестирование с использованием TruScreen и ЖЦ существенно повышает чувствительность диагностики интраэпителиальной патологии ($p < 0,01$) и сохраняет специфичность, сопоставимую с ЖЦ при пороге ASCUS.

5. Комбинированное тестирование с использованием TruScreen и ВПЧ теста обеспечивает стандартизированные заключения, абсолютную чувствительность в диагностике Н-SIL, а двойной негативный результат - 100% степень уверенности в отсутствии предракового поражения шейки матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности диагностики предраковых поражений шейки матки рекомендуется использование новых скрининговых

технологий: оптическое электронное исследование, жидкостной цитологии и ВПЧ ВКР тестирования.

2. Оптическое электронное исследование должно предшествовать всем дальнейшим диагностическим и лечебным манипуляциям на шейке матки. Сканирование проводится с помощью перемещения конечника ручного зонда по поверхности эктоцервикса в определенной последовательности с частичным захватом нижней части эндоцервикса. Количество сканируемых точек варьирует от 15 до 32 и зависит от площади зоны трансформации.

3. У женщин моложе 35 лет с отсутствием в анамнезе лечения шейки матки оптическое электронное исследование может применяться в качестве самостоятельного метода диагностики. На этапе постлечебного контроля TruScreen-сканирование должно быть дополнено цитологическим исследованием или ВПЧ-тестом.

4. Комбинированное тестирование с использованием оптического электронного сканера TruScreen и жидкостной цитологии или ВПЧ Digene-теста рекомендуется в качестве надежного метода диагностики предраковой патологии вне зависимости от возраста и анамнеза обследуемых пациенток.

5. Технология TruScreen может использоваться как эффективный инструмент первичного цервикального скрининга при отсутствии лабораторной инфраструктуры.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Минкина Г.Н., Храмова О.К., Фиряченко С.В. Чувствительность оптического электронного прибора TRUSCREEN в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 30 сентября-2 октября 2009. - с. 364

2. Минкина Г.Н., Комарова Е.В., Гаврикова М.В., Фиряченко С.В., Храмова О.К. «Роль ВПЧ-тестирования и генотипирования в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий» /Научно-практический

- журнал «Медицина критических состояний»- М. -2010. - №1 – С.26-29.
3. Минкина Г.Н., Храмова О.К., Фириченко С.В. Применение оптоэлектронной технологии TRUSCREEN в комбинированной диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Сборник научных трудов Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». Москва, 2010. – с.224-225
 4. Комарова Е.В., Минкина Г.Н., Гаврикова М.В., Храмова О.К. Диагностические характеристики ВПЧ-теста у пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки // Сборник научных трудов Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». Москва, 2010. – с.156-157
 5. Минкина Г.Н., Комарова Е.В., Гаврикова М.В., Калинин В.С., Храмова О.К. Анализ результатов ДНК ВПЧ-генотипирования у пациенток с CIN 2,3 // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва, 2010. – с. 451
 6. Храмова О.К., Минкина Г.Н., Фириченко С.В. Сравнение чувствительности оптоэлектронной технологии TdsScreen, ВПЧ-Диге-теста и жидкостной цитологии в диагностике предраковых поражений шейки матки // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва, 2010. – с. 546
 7. Минкина Г.Н., Калинин В.С., Храмова О.К., Комарова Е.В. Жидкостная цитология: оценка эффективности // Сборник научных трудов Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» Москва 22-25 марта 2011. – с. 271-3
 8. Храмова О.К., Минкина Г.Н., Фириченко С.В. Эффективность оптоэлектронной технологии TRUSCREEN в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений у пациенток двух возрастных групп // Сборник научных трудов Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-

- поликлиническая практика: проблемы и перспективы». Москва 22-25 марта 2011. – с. 357-8
9. Комарова Е.В., Минкина Г.Н., Гаврикова М.В., Храмова О.К. Диагностические характеристики ВПЧ-теста у пациенток различных возрастных групп // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2009. – С. 327.
 10. Минкина Г.Н., Калинин В.С., Гаврикова М.В., Фириченко С.В., Храмова О.К. «Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий» // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011; LX (1): 109-113
 11. Фириченко С.В., Минкина Г.Н., Фадеева Е.А. «Расширенная биопсия шейки матки во время беременности» / Специальный выпуск журнала «Проблемы репродукции» - Москва, январь 2010, - с. 132-134.
 12. Минкина Г.Н., Храмова О.К., Фириченко С.В. «Клиническая эффективность оптоэлектронной технологии TdsScreen в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии» // Вестник Российского государственного медицинского университета.- 2011- №4- с. 37-42
 13. Храмова О.К., Минкина Г.Н., Фириченко С.В. Комбинированное тестирование с применением оптоэлектронной технологии TdsScreen и ВПЧ-Диге-теста в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва, 2011. – с. 335

Отпечатано в РИО МГМСУ
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Заказ № 1014. Тираж 100 экз.