AOGS - Оригинальная статья-исследование

**Кольпоскопия и дополнительная диагностическая ценность биопсии в областях с отрицательной реакцией на тест Шиллера для выявления дисплазии шейки матки**

Ингрид Баасланд, Бьёрн Хаген, Кристина Вогт, Марит Валла, Пал Ромунстад

1. Отделение здравоохранения и общей практики, Норвежский университет науки и технологии, Тронхейм,

2. Отделение акушерства и гинекологии, Госпиталь св. Олава, Госпиталь Тронхеймского университета, Тронхейм,

3. Отделение лабораторной медицины, детского и женского здоровья, Норвежский университет науки и технологии, Тронхейм

4. Отделение паталогии и медицинской генетики, Госпиталь святого Олава, Госпиталь Тронхеймского университета, Тронхейм, Норвегия

**Ключевые слова**

Дополнительная биопсия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, кольпоскопия, отрицательные пробы Шиллера, положительные пробы Шиллера, выскабливание цервикального канала (эндоцервикальный кюретаж)

**Адрес для корреспонденции**

Ингрид Баасланд, Отделение здравоохранения, Норвежский университет науки и технологии, абонентский ящик 8905, Центр медицинских исследований (MTFS), Н-7491 Тронхейм, Норвегия.

Электронная почта: [ingrid.baasland@ntnu.no](mailto:ingrid.baasland@ntnu.no)

Краткое содержание

*Введение*

Мы проанализировали ценность кольпоскопии в повседневной диагностической практике для женщин с аномальной цитологией шейки матки, а также выявили диагностическую ценность материала, полученного в ходе эндоцервикального кюретажа, и биопсий, выполненных на Шиллер-положительных и Шиллер-отрицательных квадрантах шейки матки.

*Материал и методы*

В данном межотраслевом исследовании приняли участие 297 не беременных женщин с аномальной цитологией шейки матки, ранее не получавших лечение цервикальной дисплазии или рака. Все женщины прошли гинекологическое обследование, кольпоскопию, эндоцервикальный кюретаж; Всем им была сделана биопсия шейки матки. Кольпоскопия считалась выполненной удовлетворительно, если имелся чёткий обзор зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий, а биопсия была сделана на всех четырёх квадрантах шейки матки, вне зависимости от результатов кольпоскопии.

*Результаты*

В целом, у 130 женщин-участниц исследования результаты кольпоскопии оказались удовлетворительными. У этих женщин была выявлена цервикальная неоплазия второй или более степени (ДИN2+). В 61% случаев проба Шиллера при биопсии дала положительную реакцию, в 39% случаев – отрицательную. У 87 из них результаты кольпоскопии были положительные, однако цервикальная неоплазия второй и более степени получила гистологическое подтверждение по результатам положительной пробы Шиллера при биопсии в 91% случаев (Н= 79) и в 9% случаев - по результатам отрицательной пробы Шиллера (Н=8). У остальных 43 женщин с цервикальной неоплазией второй и более степени результаты кольпоскопии оказались отрицательными, следовательно, их диагнозы подтвердились в ходе Шиллер-отрицательной биопсии. В 61% случаев для выявления ДИN2+ было достаточно одной лишь кольпоскопии (95% ДИ 52-69).

*Выводы*

В настоящем исследовании кольпоскопия не являлась самостоятельным диагностическим инструментом. Биопсия при отрицательной пробе Шиллера показала существенную дополнительную диагностическую ценность, позволив выявить значительную долю случаев подлежащей лечению дисплазии шейки матки исходя из положительных и отрицательных результатов кольпоскопии. Материал, полученный при выскабливании цервикального канала, в данном исследовании не имел существенной диагностической ценности.

**Сокращения:**

ACIS (внутриэпителиальный рак); атипичные гландулярные клетки неопределённого значения (АГКНЗ); атипичные плоские высокодифференцированные клетки; Атипичные плоские клетки неопределённого значения (АПКНЗ); ДИN2+ (Цервикальная интраэпиделиальная неоплазия второй или более степени); ЦИН (цервикальная интраэпиделиальная неоплазия); ПВЧ (папиломавирус человека); ВСПКВП (высокосортное плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение); НСПКВП (низкосортное плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение).

Введение

Кольпоскопия представляет собой визуальное исследование шейки матки под увеличительными приборами. Это одна из первых диагностических процедур, проводимых женщинам, у которых выявлена аномальная цервикальная цитология. Кольпоскопия признана удовлетворительной, если зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий и зона трансформации чётко просматриваются. Критерии положительной оценки результатов кольпоскопии хорошо известны. Это наличие аномалий кровеносных сосудов (прерывистость, мозаичность, наличие атипических сосудов), эпителий, побелевший под воздействием уксусной кислоты, изменение цвета под воздействием йода, размеров и границ. Было разработано несколько систем оценки результатов кольпоскопии (1-3). Кольпоскопия проводится с целью задать направление для дальнейших гистологических обследований, по результатам которых и назначается лечение.

В нескольких исследованиях было выявлено, что биопсии, проведённой по результатам кольпоскопии, недостаточно, ибо в 26-57% случаев после её проведения не удалось обнаружить цервикальную интраэпиделиальную неоплазию второй и более степени (ДИN2+) (4-7). Авторы некоторых работ отмечают, что рост числа биопсий, выполненных на областях с положительной пробой Шиллера, ведёт к увеличению процента выявленных случаев дисплазии высокой степени (4, 5, 8, 9). Авторы других исследований доказывают, что проведение дополнительных биопсий на областях с негативными пробами теста Шиллера повышает процент распознанных случаев ДИN2+ (7, 10, 11). Хотя способы проведения и критерии оценки успешности кольпоскопии уже стандартизированы, методы сбора образцов ткани по результатам кольпоскопии на данный момент менее унифицированы: остаются вопросы относительно количества необходимых образцов и участков, на которых следует делать забор.

В Норвегии Национальным департаментом здравоохранения рекомендовано каждую женщину с высокой степенью цитологических аномалий направлять на кольпоскопию и биопсию. Такое же правило применимо к женщинам, у которых обнаружен папиломавирус человека при том, что повторяющиеся цитологические исследования выявляют низкую степень цитологических отклонений. А также к женщинам с высоким риском заражения папиломавирусом человека и нормальной цитологией (12).

Целью нашего исследования стала оценка ценности кольпоскопии для указанных категорий женщин в стандартной диагностической практике, а также оценка диагностического влияния материала, полученного при эндоцервикальном кюретаже, и процедур биопсии, проведённых в квадрантах шейки матки с положительной и отрицательной реакцией на тест Шиллера.

**Материал и методы**

С ноября 2010 по июнь 2012 гг. мы привлекали к участию в исследовании женщин, получивших направление на кольпоскопию и биопсию в отделение акушерства и гинекологии госпиталя св. Олава, госпиталь Тронхеймского университета, (Норвегия), согласно рекомендациям норвежского Департамента здравоохранения (12). Беременные женщины, а также женщины, проходившие лечение дисплазии шейки матки или рака, к участию в исследовании не допускались. Ото всех участниц было получено письменное согласие на обработку данных. Исследование было одобрено региональным комитетом по этике медицинских исследований, Западный регион, Норвегия (2010/420).

Анамнез был собран посредством интервью во время прохождения осмотра. Информацию о курении и общем количестве сексуальных партнёров испытуемые вносили в анкету самостоятельно. Все женщины-участницы исследования прошли стандартный гинекологический осмотр, кольпоскопию, эндоцервикальный кюретаж, а также всем была сделана биопсия. Все процедуры проводил один и тот же опытный врач-гинеколог, который был осведомлён о содержании направления на цитологическое обследование.

При проведении кольпоскопии осматривалась зона трансформации плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий и зона трансформации, и оценивалось состояние каждого квадранта шейки матки. Затем, после обработки шейки матки трёхпроцентной уксусной кислотой, производилась повторная оценка. Результаты кольпоскопии записывались согласно критериям кольпоскопического индекса Рейда (граница, цвет, сосуды), за исключением не используемого в нашем исследовании окрашивания йодом (1). Кольпоскопия считалась удовлетворительной, если вся зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий отчётливо просматривалась. Пробы для биопсии брались у каждой женщины со всех четырёх квадрантов шейки матки, независимо от результатов кольпоскопии. После выполнения биопсии проводилось выскабливание цервикального канала.

Были изучены материалы, взятые при проведении биопсии шейки матки и эндоцервикального кюретажа; Результаты гистологических исследований были распределены согласно классификации 2003 г. Всемирной организации здравоохранения (13). Результаты оценивались двумя независимыми специалистами по лабораторной диагностике (CV или MV), а окончательные результаты гистологических исследований проб каждой женщины, участвовавшей в исследовании, были отнесены к случаям наиболее тяжёлой патологии, выявленной во всех образцах.

*Статистический анализ*

Анализ статистических данных проводился при помощи программного обеспечения STATA 12.0 (Stata Corp., College Station, Техас, США). Доверительные интервалы для процентных соотношений оценивались при помощи точной функции биномиальных распределений (биномиальных переменных) в STATA. Сензитивность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность кольпоскопии по сравнению с цитологией вычислялись с 95-процентными ДИ.

**Результаты**

В общей сложности 305 женщин подходили под критерии исследования и согласились принять в нём участие. Мы исключили из исследования 8 женщин, при осмотре которых зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий не была обнаружена при биопсии и в материале, полученном при проведении эндоцервикального кюретажа. Таким образом, в исследовании приняли участие 297 женщин. 98% из них – белые женщины. Средний возраст первого полового контакта составил 17 лет (от 13 до 32 лет) и не различался у разных возрастных групп. Напротив, обладание более 10 сексуальными партнёрами в течение всего периода половой жизни в старшей возрастной группе наблюдалось значительно реже. 36% женщин в возрасте от 19 до 49 лет сообщили о том, что у них было более 10 половых партнёров. Для женщин старше 50 лет этот показатель составил только 5% (табл 1).

**Важное примечание**

Согласно нашему исследованию, биопсия, выполненная на тех квадрантах шейки матки, где кольпоскопия дала отрицательный результат, привела к увеличению числа выявленных случаев цервикальной интраэпиделиальной неоплазии у женщин, имеющих и не имеющих кольпоскопические поражения.

Результаты анализа цитологии шейки матки были распределены по классификации Бетезда от 2001 г. (14). Средний временной интервал между направлением на цитологию и проведением кольпоскопии составил 99 дней (от 13 до 485 дней), а самым частым диагнозом, указанным в направлении на цитологию, стала Высокосортная плоскоклеточная атипичность (43%). За ним следуют высокосортные плоскоклеточные внутриэпителиальные поражения (33%) и атипичные гладулярные клетки неизвестного значения (12%) - (Таблица 2). Среди женщин в возрасте младше 25 лет в 91% случаев (95% ДИ 76-98%) было выявлено ASC-H, ВСПКВП, а также внутриэпиделиальный рак, в сравнении с 41% (95% ДИ 21-64%) случаев среди женщин в возрасте старше 50 лет. Более того, у 41% (9/22) женщин в возрасте старше 50 лет в цитологическом направлении были указаны атипичные гландулярные клетки неопределённого значения, тогда как у женщин в возрасте младше 50 лет подобные случаи встречались лишь в 10% (28/275) - (данные не указаны). Была выявлена прямопропорциональная зависимость между случаями ЦИН2 + и серьёзностью цитологических нарушений. ЦИН2 + была диагностирована у 15% женщин с атипичными плоскими клетками неопределённого значения (АПКНЗ), у 19% женщин с атипичными гландулярными клетками неизвестного значения (АГКНЗ), у 36% женщин с низкосортным плоскоклеточным внутриэпителиальным поражением, у 59% женщин с ASC-H и у 84% женщин с высокосортным плоскоклеточным внутриэпителиальным поражением (табл. 2).

Зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий полностью просматривалась у 70% (207) женщин, участвовавших в исследовании; Частично просматривалась у 20% женщин, и не просматривалась вовсе у 10% женщин (табл. 3). Как и ожидалось, степень видимости зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий зависела от возраста: у 201 из 275 всех женщин младше 50 лет (73%, 95% ДИ 67-78%) зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий полностью просматривалась, по сравнению всего с 6 из 22 женщин старше 50 лет (27%, 95% ДИ 11-50). Кольпоскопия дала положительные результаты, то есть выявила дисплазию шейки матки у 51% (150/297) женщин из всей выборки. Поражения ацетобелого эпителия были наиболее частым явлением, присутствующим у 85% женщин. За ними следовала пунктация – 68%, и мозаичность – 57%.

Табл. 1: Выбранные характеристики 297 участниц исследования.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристики | Общее число  n | % |
| Средний возраст и границы: в годах | 35 (19-75) |  |
| Курящая |  |  |
| Да | 94 | 32 |
| Нет | 203 | б8 |
| Количество родов |  |  |
| 0 | 103 | 35 |
| 1-2 | 138 | 46 |
| 3-6 | 56 | 19 |
| Количество сексуальных партнёров на протяжении активного полового периода |  |  |
| 1 | 20 | 7 |
| 2-4 | 9 | 24 |
| 5-10 | 86 | 36 |
| >10 | 100 | 34 |
|  |  |  |

Табл. 2: Гистология согласно цитологическому направлению.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нормальная | ЦИН1 | ЦИН2+ |
| n % | n % | n % |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Повод для проведения цитологии | | | | | | |
| Постоянный ВПЧ | 3 | 75 | 0 | 0 | 1 | 25 |
| Инфекция (n = 4) | | | | | | |
| АПКНЗ (n = 13) | 5 | 39 | 6 | 46 | 2 | 15 |
| НСПКВП (n = 11) | 6 | 55 | 1 | 9 | 4 | 36 |
| АГНЗ (n = 37) | 24 | 65 | 6 | 16 | 7 | 19 |
| АПК-В (n = 129) | 35 | 27 | 18 | 14 | 76 | 59 |
| ВСПКВП (n = 98) | 10 | 10 | 6 | 6 | 82 | 84 |
| Аденокарцинома Ин ситу  (n = 2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| Другоеa (n = 3) | 1 | 33 | 1 | 33 | 1 | 33 |
| Общее число  (n = 297) | 84 | 28 | 38 | 13 | 175 | 59 |

ЦИН, цервикальная интраэпиделиальная неоплазия; АПКНЗ - атипичные плоские клетки неопределённого значения; ВСПКВП - высокосортное плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение; НСПКВП Низкосортное плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение; АГКНЗ - атипичные гландулярные клетки неопределённого значения; атипичные плоские клетки не могут исключать высокосортное плоскоклеточное интраэпиделиальное поражение; АДИС - аденокарцинома ин ситу (интраэпиделиальный рак).

Aвключает одну женщину с НСПКВП, причём НСПКВП нельзя исключить; Один случай аденокарциномы и один случай, когда аденокарциному нельзя исключить.

Табл. 3: Результаты кольпоскопии исходя из видимости зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий безотносительно гистологии.

Общее число женщин n = 297;

Положительная гистология, отрицательная гистология

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Отрицательные результаты кольпоскопии | | Положительные результаты кольпоскопии | | Общее число  n |
| n | % | n | % |
| Обзор зоны перехода |  |  |  |  |  |
| Зона перехода не видна | 29 | 94 | 2 | 6 | 31 |
| Зона перехода видна частично | 26 | 44 | 33 | 56 | 59 |
| Зона перехода полностью видна | 92 | 44 | 115 | 56 | 207 |

У 28% участниц нашего исследования нормальная гистология, у 13% выявлена ЦИН 1, у остальных 175 женщин выявлена ЦИН2 + (13% ЦИН2, 45% ЦИН3), 1% (у пяти женщин) Аденокарцинома in situ, причём у 4-х из них ЦИН 3-й степени. Инвазивный рак не был обнаружен ни в одном случае, как при биопсии, так и при исследовании материала, полученного в ходе эндоцервикального кюретажа. Процент женщин с ЦИН2 + был значительно выше среди женщин в возрасте младше 50 лет (62%,  
95% ДИ 56-68%) в сравнении с женщинами старше 50 лет (18%, 95% ДИ 5-40%).

Из 175 женщин с ЦИН2 +, поражение было выявлено только в результате биопсии, в 135 случаях (77%). У 39 (у 22%) женщин поражения были обнаружены при биопсии и изучении материала, полученного в ходе эндоцервикального кюретажа, а у одной женщины поражение было выявлено только при изучении материала, полученного при выскабливании цервикального канала. Процентное соотношение женщин, у которых ЦИН2 + была выявлена при изучении материала, полученного в ходе выскабливания цервикального канала, повышалось по мере усиления степени дисплазии: 5% из 37 женщин с ЦИН2 против 28% из 138 женщин с ЦИН3 или интраэпиделиальной аденокарциномой. Однако стоит отметить, что количество материала, полученного в ходе эндоцервикального кюретажа, признано недостаточным в 21 % случаев.

Связь между гистологией и кольпоскопией по всей выборке испытуемых позволила обнаружить приблизительную сензитивность и специфичность в объёме 65-70% соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая ценность кольпоскопии по способности к выявлению ЦИН2 + равна 75% и 58% соответственно (табл. 4). Специфичность оказалась ниже (64%), а сензитивность ненамного возросла - до 67%, когда анализ был искусственно ограничен только данными женщин с полным обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий (табл. 4).

Сосредоточившись на 297 женщинах, чьи результаты кольпоскопии признаны удовлетворительными, мы выявили ЦИН2 + у 130 из них (табл. 4). У 43 из этих женщин (33%) с гистологически подтверждённой ЦИН2 + был отрицательный кольпоскопический результат. Среди всех женщин с ЦИН2 + и положительными кольпоскопическими результатами у восьми (6%), ЦИН2 + удалось выявить только проведя биопсию на областях с отрицательной реакцией на тест Шиллера, тогда как у 79 женщин с "истинно-положительным" результатом, у которых дисплазия была выявлена посредством биопсии областей с положительной реакцией на пробу Шиллера (табл. 5) при 61-процентной сензитивности кольпоскопии в части выявления наблюдающихся в этой подгруппе поражений при ЦИН2 + (95% ДИ 52-69%). Изучая подкатегории дисплазии, мы наблюдали взаимосвязь усиления проявлений положительного результата кольпоскопии с увеличением степени дисплазии. В самом деле, у 48% женщин с ЦИН2 отрицательная реакция на пробу Шиллера, по сравнению с 29% женщин с ЦИН3 и / или аденокарциномой in situ. Также процент женщин с дисплазией, выявленной посредством биопсии участков, обнаруживших положительную реакцию на тест Шиллера, вырос с 45% в случае ЦИН2 до 65% в случае ЦИН3 и / или интраэпиделиального рака. Из 79 женщин с ЦИН2 +, выявленной при кольпоскопически-положительной биопсии, у 51 (65%) дисплазия также была выявлена при кольпоскопически-отрицательной биопсии.

Табл. 4: Гистологические результаты кольпоскопии у всех женщин и у женщин с чётким обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Гистология |  |  |
| <ЦИН2 | ЦИН2 | ЦИН3/ACIS |
| n % | n | % n % |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Все женщины |  |  |  | |  |  |
| Результаты кольпоскопии |  |  |  | |  |  |
| Отрицательный 85 | 70 | 19 | 51 | | 43 | 31 |
| Положительный 37 | 30 | 18 | 49 | | 95 | 69 |
| Общее число (%) 122 | 100 | 37 | 100 | | 138 | 100 |
| Женщины с полным обзором зоны перехода | | | | | | |
| Результаты кольпоскопии |  |  |  | | |  |
| Отрицательный 49 | 64 | 13 | 48 | 30 | | 29 |
| Положительный 28 | 36 | 14 | 52 | 73 | | 71 |
| Общее число 77 | 100 | 27 | 100 | 103 | | 100 |

ЦИН – цервикальная интраэпиделиальная неоплазия; ACIS – аденокарцинома in situ.

У 43 женщин с ЦИН2 +, с полным обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий и негативными результатами кольпоскопии, в среднем две из четырёх биопсий диагностировали ЦИН2 +.

**Обсуждение**

В текущих условиях нашей клинической практики мы выявили более серьезные причины для выдачи направления на цитологию молодым женщинам. Как и ожидалось, это связано с более сильными проявлениями тяжёлой дисплазии ЦИН2 + у этих женщин. Возможно, это отражает высокий порог для забора образцов на цитологию и направления на кольпоскопию более молодых женщин, в особенности тех, которые слишком молоды для участия в скрининговой программе (в ней в Норвегии могут участвовать женщины в возрасте 25 лет и старше), в противоположность низкому порогу направления на кольпоскопию у женщин в возрасте старше 50 лет с аномальной цитологией. На эти различия также влияет значительно более высокий процент АГКНЗ у женщин старшего возраста.

Всем женщинам-испытуемым мы провели эктоцервикальную биопсию каждого из четырёх квадрантов шейки матки и взяли образцы ткани посредством выскабливания цервикального канала. По мере увеличения степени дисплазии, её проявления становились более заметными как на биопсии, так и на материале, полученном в ходе эндоцервикального кюретажа, тогда как при проведении одного лишь эндоцервикального кюретажа дисплазия была выявлена только в одном случае. У этой женщины была ЦИН 3. Возраст испытуемой составлял 53 года. Она была в постменопаузальной стадии, а зона трансформации у неё была видна лишь частично. Данный результат согласуется с результатами предыдущих исследований, что приводит к дискуссии относительно необходимости выполнять эндоцервикальный кюретаж только женщинам, у которых не видна зона трансформации (5,8,9,15). Однако авторы по меньшей мере двух исследований рекомендуют эндоцервикальный кюретаж всем женщинам старше 25 лет (7, 15). Мы высказываем мнение по этому поводу с большой осторожностью, так как количественных данных недостаточно, а процент некачественных эндоцервикальных образцов высок.

Табл. 5: Распространённость диагностической биопсии согласно результатам кольпоскопии среди женщин с гистологически подтверждённой дисплазией высокой степени и полным обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий (Н=130).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Гистология | | | | | |
| ЦИН2 | | ЦИН3/ ACIS | | ЦИН2 + | |
| n | % | n | % | n | % |
| Источник диагностической биопсии | | | | | | |
| Женщины, получившие отрицательную реакцию на пробу Шиллера | 13 | 48 | 30 | 29 | 43 | 33 |
| Женщины, получившие положительную реакцию на пробу Шиллера | | | | | | |
| Биопсия вне поражённой области | 2 | 7 | 6 | 6 | 8 | 6 |
| Биопсия внутри поражённой области | 12 | 45 | 67 | 65 | 79 | 61 |
| Общее число | 27 | 100 | 103 | 100 | 130 | 100 |

ЦИН - цервикальная интраэпителиальная неоплазия; ACIS – аденокарцинома in situ.

Процент женщин с чётким обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий с возрастом снижался, что было ожидаемо. У 150 из 297 женщин, принявших участие в нашем исследовании, положительные результаты кольпоскопии. Как и ожидалось, у всех них была полностью или частично видна зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий. Только у двух женщин (6%) с невидимой зоной перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий кольпоскопия дала положительный результат. С практической точки зрения и в свете относительной несензитивности кольпоскопии даже в оптимальных условиях, мы можем утверждать, что интерпретации и выводы не должны основываться на кольпоскопии женщин, у которых зона перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий не просматривается.

В подгруппе женщин с ЦИН2 + и чётким обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий сензитивность кольпоскопии составляла 67%, что схоже с данными предыдущих исследований (4,7,9,16). Хотя мы и наблюдали большую сензитивность кольпоскопии при выявлении ЦИН2 + у женщин с удовлетворительной кольпоскопией, это не относилось к показателю специфичности. Он в этой подгруппе был ниже (64%), чем по всей выборке испытуемых (70%). Следовательно, применение принципа "увидел и вылечил", основанного лишь на результатах кольпоскопии, привело бы к существенной избыточности или серьёзному недостатку лечебных мер.

Из-за характерной проблемы, связанной со сниженной сензитивностью, в нескольких исследованиях оценка диагностической ценности дополнительных биопсий призвана компенсировать данную проблему. Преториус с коллегами сообщает об увеличении выявленных случаев ЦИН2 + на 37,4% за счёт проведения биопсии как на квадрантах с отрицательной, так и на квадрантах с положительной реакцией на тест Шиллера (7). Нами были получены похожие результаты для женщин с удовлетворительной кольпоскопией, так как мы выявили дополнительно 39% случаев ЦИН2 + в квадрантах с отрицательным кольпоскопическим результатом. Преториус и коллеги не уточняли кольпоскопический статус женщин, участвовавших в исследовании. Они не указывали, скольким женщинам была сделана биопсия на основании отрицательной реакции на тест Шиллера. Наши данные свидетельствуют о том, что большая часть выявленных в ходе биопсии в областях отрицательной пробы Шиллера случаев дисплазии имеет место у женщин с отрицательными результатами кольпоскопии, но значительное меньшинство (6% с ЦИН3 / ACIS) случаев было выявлено у женщин с положительными результатами кольпоскопии в ходе биопсии областей с отрицательной реакцией на тест Шиллера. В Афинском клиническом исследовании одна процедура биопсии при отрицательной реакции на пробу Шиллера, проведённая женщинам с отрицательным результатом кольпоскопии, помогла выявить 21% случаев ЦИН2 + (11). Для сравнения: мы выявили 39% случаев ЦИН2 + у женщин с отрицательным кольпоскопическим результатом. Возможно, объяснение более высокого процента выявленных нами случаев ЦИН2 + состоит в том, что мы делали всем женщинам, принимавшим участие в исследовании, включая тех, у кого был отрицательный результат кольпоскопии, 4 биопсии - по одной на каждый квадрант.

В двух исследованиях сообщается о значительном диагностическом преимуществе выполнения большего количества биопсий на вагиноскопических поражениях, тогда как процедуры биопсии, выполненные на случайных областях вне зон поражений, принесли лишь незначительную диагностическую пользу (8,9). В обоих исследованиях кольпоскопия была признана удовлетворительной, а заборы проб для биопсии делались как в наиболее, так и в наименее поражённых областях. В исследовании Накамура и коллег результаты были распределены по классам (от 1 до 3), а случайные заборы для биопсии были выполнены только 29% пациентам (8). В исследовании, проведенном с использованием биопсии, только у 4,3% пациентов были отрицательные результаты кольпоскопии (9).

Исходя из нашего замысла, мы возложили относительно более скромные надежды на кольпоскопию посредством проведения биопсии на всех четырёх квадрантах шейки матки: целенаправленная биопсия выполнялась в квадрантах с очевидными поражениями, но со всех квадрантов были взяты образцы, независимо от результатов кольпоскопии. Мы считаем, что эти результаты не противоречивы, однако они отражают характерную проблему, сопряжённую с недостаточной сензитивностью кольпоскопии. Проведение интенсифицированной кольпоскопии, согласно вышеописанным исследованиям (8,9), или выполнение более ограниченной кольпоскопии, компенсированной за счёт случайных биопсий, сходное с замыслом нашего исследования, также может быть проведено с оглядкой на выявление случаев ЦИН2 +.

Однако второй вариант более осуществим и интересен с практической точки зрения. Хотя результаты этих исследований не могут быть полностью сопоставлены из-за различий в замыслах, все исследования идут в одном направлении. Они доказывают, что недостаточную сензитивность кольпоскопии можно компенсировать посредством взятия дополнительных биопсий, что также согласуется с выводом, сделанным в "кольпоскопической части" исследований Вакцины будущего (4).

АЛЬТС-исследование Гейга и коллег тоже релевантно данной дискуссии, так как оно показало, что, когда практикующие медсёстры и гинекологи общей практики делали больше биопсий в областях с положительной реакцией на тест Шиллера, нежели их коллеги - специалисты по гинекологической онкологии, им удавалось достигнуть одинаковой сензитивности (5).

Сила нашего исследования заключалась в проспективном замысле. Мы могли изучать будущих пациентов, получивших направление исходя из точных рекомендаций департамента национального здравоохранения, что существенно снижало риск ошибочной выборки. Более того, диагностика пациентов посредством кольпоскопии и анализа гистологического материала была унифицирована и структурирована. Так как весь гистологический материал был изучен, риски неверной классификации и случайные ошибки, вероятно, были бы минимальны.

Возможное ограничение состояло в том, что все процедуры кольпоскопии проводил один гинеколог, лишая нас возможности оценить надёжность заключений различных специалистов. Так как явления, обнаруженные при кольпоскопии, зависят от квалификации врача, выполняющего данную процедуру, её результаты не подлежат генерализации. С другой стороны, это привело к унифицированному и стандартизованному обследованию всех испытуемых. Специалист, проводящий кольпоскопию, не был знаком с содержанием направления на цитологию. Такая осведомлённость могла бы привести к ошибкам классификации, так как указание в направлении на цитологию дисплазии высокой степени могло бы повлиять на впечатление специалиста от увиденного при проведении кольпоскопии и на интерпретацию её результатов.

Согласно институциональным традициям и принципам, мы не использовали окрашивание йодом по системе Люголя. Возможно, это привело к снижению сензитивности кольпоскопии, поскольку окрашивание йодом считается самостоятельным прогностическим фактором выявления поражений тяжёлой степени (3,6).

**Заключение**

Наши результаты, согласующиеся с данными большинства недавних исследований, показывают, что в условиях клинической практики кольпоскопия не является самостоятельным диагностическим инструментом. Значительная доля релевантных гистологических поражений была выявлена у женщин с негативными результатами кольпоскопии и полным обзором зоны перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий, что свидетельствует о низкой сензитивности кольпоскопии. Даже когда кольпоскопия давала положительные результаты, мы обнаружили, что значительное число случаев не было бы установлено, если бы биопсия проводилась только на квадрантах с положительной кольпоскопией. Наиболее важный клинический вывод из наших находок следующий: в дополнение к биопсии областей с положительной реакцией на пробу Шиллера мы рекомендуем проводить биопсию кольпоскопически-отрицательных квадрантов шейки матки у женщин с аномальной цитологией.

**Список литературы**