

# ЦИТОЛОГІЧНА СКЛАДОВА СКРИНІНГУ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ПРИЧИНИ ХИБНОНЕГАТИВНИХ І ХИБНОПОЗИТИВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ШЛЯХИ ЇХ УНИКНЕННЯ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ВСТУП

Скринінг на рак шийки матки (РШМ), або цервікальний скринінг є основною складовою вторинної профілактики РШМ і передбачає обстеження всіх жінок групи ризику розвитку цього захворювання, більшість з яких не має симптомів (рис. 1). Жінки з аномальними результатами скринінгу мають бути забезпечені подальшим спостереженням, діагностикою та лікуванням для попередження розвитку РШМ [1–3].

Завдяки поглибленню розуміння патогенезу РШМ принципи цервікального скринінгу поступово еволюціонували від виключно цитологічного, спрямованого на виявлення передракових станів, до скринінгу з первинним виявленням високоонкогенних штамів вірусу папіломи людини (ВПЛ), який дає можливість прогнозувати появу передракових станів [4–7]. При тактиці скринінгу з первинним визначенням ВПЛ ци-

тологія відіграє важливу роль у сортуванні обстежених і визначенні подальшої тактики [6, 7]. Цитологічний скринінг також є основним інструментом обстеження контингентів, яким за віком не показано визначення ВПЛ [6–10].

При роботі з цитологічною складовою цервікального скринінгу клініцисту важливо розуміти основні принципи оцінки цервікального епітелію, що дозволить використовувати описову частину висновку для визначення тактики при підозрі на хибнонегативний чи хибнопозитивний результат скринінгу [11, 12].

**Метою огляду** є висвітлення причин хибнонегативних результатів різних видів Пап-тесту та способів їх уникнення, а також детальний розгляд станів, що супроводжуються високою вірогідністю хибнопозитивних аномальних результатів Пап-тесту, пояснення патофізіологічних основ цього явища, клінічних і цитологічних критеріїв диференційної діагностики.

**О.А. БУРКА**  
к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Н.Ф. ЛИГИРДА**  
к. мед. н., провідний науковий співробітник Національного інституту раку, м. Київ

**В.В. КУЦОВОЛ**  
завідувачка цитологічної лабораторії МЛ «ДІЛА», м. Київ

**А.В. СВИНЦІЦЬКА**  
лікар-онкогінеколог поліклінічного відділення Національного інституту раку, м. Київ

Контакти:  
Бурка Ольга Анатоліївна  
Медична лабораторія «ДІЛА»  
01042, Київ, бул. Дружби Народів 19  
Тел.: +38 (067) 246 02 53  
email: olga.burka@dila.com.ua

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.61-67>

Рівень профілактики	Заходи	Мета	Цільова група
Первинний	Статеве виховання Запобігання статевим інфекціям Відмова від куріння та ін.	Попередження впливу онкогенного чинника і кофакторів	Все здорове населення
	Вакцинація	Попередження впливу онкогенного чинника	Дівчата і хлопчики 9–15 років
Вторинний	<b>Скринінг на РШМ</b>	<b>Виявлення передраку та ранніх стадій раку</b> Лікування діагностованої патології	Після початку статевого життя до 65 років*
Третинний	Діагностика та стадіювання раку	Лікування раку, попередження прогресії, рецидиву, реабілітація	Хворі на РШМ

Рисунок 1. Місце скринінгу в системі профілактики РШМ

\* Вік закінчення скринінгу відрізняється в залежності від національних рекомендацій

## ПАП-ТЕСТ. ПРИНЦИП МЕТОДУ І ЙОГО РІЗНОВИДИ

В основі цитологічної діагностики лежить оцінка характеристик ядра і ядерно-клітинного співвідношення. Здійснити цю оцінку найкращим чином дозволяє методика забарвлення клітин за Папаніколау. На відміну від методики за Романовським-Гімзою, вона являє собою поліхромний спосіб фарбування препаратів, що дозволяє оцінити:

- морфологію клітин;
- їхню зрілість;
- метаболічну активність клітин [13, 14].

Фарбування цервікоагінальних препаратів за Папаніколау є методикою вибору, оскільки забезпечує гарне забарвлення хроматину і диференційоване контрастне забарвлення цитоплазми різних типів клітин в залежності від їх зрілості й активності та цитоплазматичної прозорості. За більш ніж 70-річну історію використання Пап-тесту відбулося технологічне вдосконалення інструментів для збору клітинного матеріалу, способів його фіксації і транспортування, підготовки до фарбування [9]. Первинні принципи фарбування за Папаніколау збереглися і в сучасних методиках, але зазнали технічного вдосконалення і стандартизації [13].

Сьогодні в клінічній практиці доступні:

- **«традиційний» Пап-тест** із нанесенням біоматеріалу на предметне скло;
- **рідинний Пап-тест** із перенесенням матеріалу в рідинне середовище.

Доведена суттєво вища чутливість і специфічність рідинного Пап-тесту порівняно з традиційним: чутливість традиційної цитології в аспекті виявлення тяжких дисплазій (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня ризику (HSIL), або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) II та III ступеня) коливається від 30 до 87%, а частота хибнопозитивних результатів – від 14 до 33% [15–17].

В дослідженні Díaz-Rosario (1999) рідинна цитологія підвищувала частоту виявлення дисплазій легкого ступеня (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня ризику, LSIL) на 47%, а важчих інтраепітеліальних уражень – на 11,6% порівняно з традиційною цитологією [18].

У дослідженні Veerman (2009) частота незадовільних препаратів при застосуванні рідинного Пап-тесту була значно нижчою порівняно з традиційним Пап-тестом (0,13% проти 0,89%). Частота виявлення ASCUS+ (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення та важчі ураження) була значно вищою при застосуванні рідинного Пап-тесту (2,97% проти 1,64%), переважно за рахунок категорії ASCUS. У той же час відсоток гістологічно підтверджених аномальних результатів при цитологічному висновку ASCUS була приблизно однаковою. Чутливість виявлення патології, яка в подальшому підтверджувалась гістологічно, при рідинному Пап-тесті була вищою порівняно з традиційним (96,2% проти 92,0%), різниця в специфічності була незначною (97,8% проти 98,2%) [19]. Подібні результати були отримані і в пізніших дослідженнях [20–22].

Крім цього, рідинний Пап-тест має ряд інших переваг, а саме: можливість визначення ВПЛ та інших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, в залишковому клітинному матеріалі, можливість створення додаткових препаратів тощо (табл.) [13, 23].

Традиційний Пап-тест	Рідинний Пап-тест
Значна втрата клітинного матеріалу при перенесенні з цервікобраша чи шпателя на скло	Збереження майже всього забраного клітинного матеріалу
Пошкодження клітин при висушуванні	Менше пошкодження клітин
Менша целолярність мазка через значну кількість детриту, слизу, клітин крові	Більша целолярність мазка
Присутність значної кількості детриту, слизу, клітин крові, нашарування клітин цервікального епітелію	Чистий фон – краща оцінка
Резерв клітинного матеріалу відсутній, рефлексне ВПЛ-тестування та молекулярні дослідження на інфекції, що передаються статевим шляхом, неможливі	Можливість молекулярних досліджень в резервному клітинному матеріалі Можливість рефлекс-ВПЛ-генотипування
Можливість оцінки взаєморозташування клітин (окремо/групами) за умови «чистого» фону	Немає можливості оцінки первинного взаєморозташування цервікального епітелію і запальних/мікробних клітин, оскільки на скло наноситься суспензія цервікального епітелію, очищена від слизу і клітин крові

Наразі існує дві методики рідинної цитології, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США: ThinPrep і SurePathBD. Мета-аналіз 2012 р. показав нижчу частоту неадекватних препаратів при застосуванні платформи SurePathBD порівняно з ThinPrep (0,3% проти 1,3%) [24].

У 2016–2017 рр. були проведені порівняльні дослідження ефективності цих методик щодо частоти виявлення передракових станів шийки матки. Зокрема в дослідженні Rozemeijer (2017) встановлено, що застосування рідинного Пап-тесту SurePathBD як основного первинного методу скринінгу на РШМ було асоційовано з низькими показниками інтервальних раків, виявлених після негативних мазків. Ці дані дозволяють стверджувати, що чутливість методу SurePathBD щодо виявлення прогресивних CIN є суттєво вищою порівняно з традиційною цитологією і методом ThinPrep [25].

Така висока ефективність цитологічної платформи SurePathBD може бути пояснена:

- особливостями складу транспортного середовища;
- технологією клітинного збагачення і щадної седиментації клітин (на відміну від фільтруючої технології платформи ThinPrep);
- стандартизованою технологією пофарбування препаратів за Папаніколау.

Незважаючи на численні забезпечені технічним удосконаленням переваги рідинного Пап-тесту, на результат дослідження значно впливають особливості преаналітичного етапу.

**Фактори, що можуть негативно впливати на якість препарату, можна розділити на наступні категорії:**

- **впливають на кількість клітин** в препараті (переважно пов'язані з дотриманням техніки взяття біоматеріалу – щільність контакту цервікобрашу з поверхнею шийки, кількість та напрямок обертань відповідно до інструкції, видалення слизу перед взяттям, взяття біологічного матеріалу за наявності кров'янистих виділень, врахування особливостей розташування зони трансформації тощо);

• **впливають на якість клітин** в препараті, які, в свою чергу поділяються на:

- пов'язані з правилами підготовки (вагінальний огляд, коїтус, вагінальне застосування хімічних речовин напередодні дослідження тощо);
- патологічні чи фізіологічні стани, що визначають особливості епітелію (фаза менструального циклу, вагітність, гіпоестрогенні стани, вагініти різної етіології);
- для традиційного Пап-тесту – правильність фіксації і висушування препарату [23, 26–28].

Відповідно до Європейських рекомендацій щодо забезпечення якості скринінгу на РШМ, які стосуються збору зразків для звичайної та рідинної цитології (Міжнародне агентство з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer, IARC), 2007) до **факторів, що негативно впливають на якість зразка клітин**, належать:

- менструація, кровотеча;
- запалення/вагінальна інфекція;
- важка атрофія статевих органів (менопауза);
- вагітність, післяпологовий період та лактація;
- фізичні маніпуляції або хімічні подразнення, такі як попереднє застосування дезінфікуючих кремів або розчинів, цифрова і традиційна кольпоскопія, зволожуючі гелі та креми тощо;
- променева терапія [29].

Цей же документ регламентує наступні **правила підготовки до здачі цитологічного дослідження**:

- забір зразка не проводиться під час менструації та кровотечі;
- за 24 години до тесту необхідно виключити використання будь-яких вагінальних засобів і статеві контакти;
- забір зразка здійснюється не раніше ніж через 24 години після огляду гінеколога та/або кольпоскопії;
- забір виконується не раніше ніж через 5–6 тижнів після пологів (якщо пацієнтка має нормальний результат Пап-тесту впродовж останніх трьох років);
- забір проводять не раніше ніж через 3 тижні після попереднього цитологічного забору;
- забір виконують не раніше ніж через 3 місяці після хірургічного втручання на шийці матки [29].

Відповідно до системи Bethesda, критеріями для адекватної оцінки зразка цервікального епітелію для традиційного і рідинного Пап-тесту є:

- правильне маркування;
- достатня кількість добре збережених і добре доступних для візуалізації клітин плоского епітелію;
- має бути присутній коментар щодо наявності клітин зони трансформації, клітин крові або запальних клітин, які погіршують якість мазка [30].

Слід зауважити, що наявність клітин зони трансформації не є обов'язковим критерієм придатності мазка для оцінки, але завжди має коментуватись, оскільки є непрямую ознакою якості взяття біоматеріалу.

**Зразок вважається незадовільним, якщо:**

- в ньому недостатня кількість добре збережених і добре доступних для візуалізації клітин плоского епітелію (менше 8000–12000 для традиційного Пап-тесту або 5000 клітин для рідинної цитології);

• 75% клітин плоского епітелію не можна візуально оцінити через наявність крові, запальних клітин, лубриканту, зліпків клітин, пошкодження клітин внаслідок висушування на повітрі або погану фіксацію. Якщо менше 75% клітин мають зазначені недоліки, цитолог має зробити відповідний коментар [30].

Існують різні методи визначення целюлярності традиційних і рідинних препаратів Пап-тесту:

- порівняння з еталонним зображенням (для традиційного Пап-тесту);
- для рідинного Пап-тесту оцінка целюлярності простіша й ефективніша внаслідок рівномірного розподілу на склі без нашарування; здійснюється підрахунок клітинних елементів в декількох вказаних полях [30].

**Метою цитологічного дослідження** під час скринінгу на РШМ є віднесення пацієнтки до групи:

- з відсутніми неопластичними змінами цервікального епітелію;
- присутніми неопластичними змінами цервікального епітелію;
- групи, де точна диференційна діагностика між доброякісними реактивними змінами і неоплазією неможлива.

Для уніфікації і стандартизації цих категорій в більшості країн світу використовується **система репортування цитологічних висновків Bethesda**, яка включає наступні категорії репортування висновків [30]:

- Відсутність інтраепітеліальних або злоякісних уражень (NILM). В цю категорію входять:
  - ненеопластичні (доброякісні) знахідки, включення яких у звіт здійснюється на розсуд цитолога (плоскоклітинна метаплазія, кератотичні зміни, трубна метаплазія, атрофія, зміни, асоційовані з вагітністю);
  - реактивні зміни клітин, пов'язані із запаленням (типіві репаративні зміни і лімфоцитарний цервіцит), опроміненніям, внутрішньоматковим контрацептивом (ВМК);
  - клітини циліндричного епітелію в жінок після тотальної гістеректомії;
  - мікроорганізми (*Trichomonas vaginalis*, дріжджова флора, зміни флори, характерні для бактеріального вагінозу, бактерії з морфологічними ознаками актиноміцет, зміни клітин, характерні для вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу);
  - інше – клітини ендометрія в жінок віком до 45 років.
- Атипові зміни плоского епітелію:
  - атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення (ASCUS);
  - атипові клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL (ASC-H);
  - інтраепітеліальне ураження низького ступеня злоякісності (LSIL);
  - інтраепітеліальне ураження високого ступеня злоякісності (HSIL);
  - інвазивна плоскоклітинна карцинома.
- Атипові зміни циліндричного епітелію:
  - атипові клітини циліндричного епітелію невизначеного значення (AGC-US);
  - атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію (AGC);
  - ендоцервікальна карцинома *in situ* (AIS);
  - аденокарцинома.

## ПРИЧИНИ ХИБНОНЕГАТИВНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПАП-ТЕСТУ, СПОСОБИ ЇХ УНИКНЕННЯ

Виключаючи причини, пов'язані з порушенням преаналітичного етапу (підготовка пацієнтки, дотримання правил взяття біоматеріалу), **причини хибнонегативних результатів Пап-тесту** можна згрупувати в наступні категорії:

- Неможливо розпізнати атипів клітини внаслідок низької якості препарату, що більш характерно для традиційного Пап-тесту (нашарування запальних клітин, еритроцитів, детриту). Тактика – повтор Пап-тесту через мінімально допустимий проміжок часу (2–4 місяці від попередньої цитології), за який слід намагатись усунути запальні процеси [30].
- Атипів клітини не потрапили в мазок внаслідок розташування глибоко в криптах або під шарами паракератозу/гіперпаракератозу [31]. Запідозрити цей варіант допоможуть такі клінічні дані і складові описової частини результату Пап-тесту, як чергування аномальних і нормальних результатів, а також дані про кератоз, паракератоз, атрофію, присутність великої кількості запальних клітин та/або ознаки інфекційного ураження.

### Доброякісні процеси, які часто імітують цитологічну картину клітинної атипії і можуть спричинити хибнопозитивний результат Пап-тесту

У препараті правильно взятого і збереженого матеріалу Пап-тесту присутні клітини некератинізованого плоского епітелію, зони трансформації і цервікального каналу. Доброякісні клітини плоского епітелію включають його поверхневі, проміжні та парабазальні клітини. Зона трансформації представлена залозистими і метаплазованими клітинами. Співвідношення цих клітинних елементів і їхні особливості залежать від циклічних змін рівнів яєчникових гормонів. Естрогени забезпечують проліферацію і дозрівання плоского епітелію, накопичення в ньому глікогену в проліферативній фазі циклу. Прогестерон спричиняє швидку десквамацію поверхневих шарів плоского епітелію і робить доступнішими проміжні і парабазальні епітеліоцити в постовуляторному періоді і секреторній фазі [32]. Саме тому день менструального циклу, в який виконувалось взяття матеріалу для Пап-тесту, необхідно враховувати при оцінці препаратів та інтерпретації результатів. Фізіологічна менопауза, лактаційна аменорея, тривалий прийом низькодозованих гормональних контрацептивів супроводжуються зменшенням поверхневих клітин і переважанням проміжних і парабазальних пропорційно тривалості та вираженості дефіциту естрогенів, також для цих станів характерне зменшення кількості залозистих клітин внаслідок інверсії зони трансформації [33].

Незважаючи на описані вище заходи з очищення мазка рідинного Пап-тесту від запальних клітин і мікроорганізмів, вони або їхні ознаки можуть бути присутні і описані цитологом. Окрім ВПЛ, до мікроорганізмів, ознаки присутності яких вказуються в описовій частині висновку рідинного Пап-тесту, належать:

- *Trichomonas vaginalis* (присутність грушовидних мікроорганізмів із одиначною каріосоною, реактивні зміни плоского епітелію – збільшення розмірів клітин, невелике перинуклеарне просвітлення (ефект хало (halo)) [34, 35];

- *Candida albicans* (псевдогіфи в кластерах плоских клітин, реактивні зміни плоского епітелію – збільшення розмірів клітин, невелике перинуклеарне просвітлення (хало)) [35];

- *Herpes simplex virus* (класичні вірус-індуковані цитопатичні зміни – цитомегалія, багатоядерність, спресованість ядер, склоподібне просвітлення ядра з міграцією хроматину, тільця вклучень Каудрі) [33];

- цитопатичні ефекти цитомегаловірусу здебільшого спостерігаються в гландулярному епітелії ендощервікса і стромальних клітинах. Це збільшення розмірів клітин і ядра, великі еозинофільні інтрануклеарні вірусні вклучення з вираженим хало, рідше маленькі цитоплазматичні, базифільні вклучення [36, 37];

- актиноміцети (часто пов'язані з наявністю ВМК – характерні клубки філаментних бактерій, клітини, як правило, без характерних реактивних змін) [35, 38].

Клініко-лабораторне підтвердження присутності цих мікроорганізмів є важливим, оскільки описані реактивні зміни можуть потребувати диференційної діагностики з атипією клітин. В той же час інфекція і клітинна атипія можуть існувати паралельно.

Найрозповсюдженішими станами, які супроводжуються реактивними змінами цервікального епітелію, що можуть бути хибно оцінені як атипія, є:

- реактивні і репаративні запальні зміни;
- атрофія;
- метаплазія;
- реактивні зміни на фоні ВМК.

### Реактивні та репаративні зміни цервікального епітелію на фоні запальних процесів

Реактивні і репаративні зміни цервікального епітелію на фоні запальних процесів є джерелом значної кількості хибних висновків, що визнається багатьма авторами [28]. Дослідженнями доведено сильний зв'язок інфекційних процесів з частотою висновків ASCUS [39]. У дослідженні Paba (2015) 105 (47,7%) з 220 його учасниць мали висновок ASCUS, а 115 (52,3%) – NILM. Мікроскопічне дослідження вагінальних мазків показало ознаки вагініту з більшою частотою у групі з ASCUS: 70,5% (74/105) проти 36% (41/115). При цьому рясна кокова флора була присутня у 73,3% (77/105) жінок із ASCUS і 43,5% (50/115) із NILM. ВПЛ був виявлений у 35% жінок із ASCUS [40]. Аналогічно в дослідженні Vieira-Baptista (2016) наявність легких і помірних ознак запального процесу при мікроскопічному дослідженні вагінальних виділень демонструвала сильний зв'язок з аномальними результатами Пап-тесту, але не з інфікуванням ВПЛ [41]. У дослідженні Donders (2013) за результатами обстеження великої вибірки послідовних рідинних цитологій (n = 63 251) було встановлено часте поєднання інфікування *Trichomonas vaginalis* з присутністю низько- та високоонкогенних штамів ВПЛ і аномальних результатів Пап-тесту. В результаті спостереження дослідники констатували збільшення вірогідності хибнопозитивних аномальних висновків Пап-тесту (найчастіше ASCUS) на фоні реактивних змін клітин, викликаних *Trichomonas vaginalis* [42].

До ознак реактивних змін цервікального епітелію відносять:

- збільшення розмірів ядра різного ступеня (і плоского, і залозистого епітелію). Збільшення ядра часто буває таким самим, як і при інтраепітеліальній неоплазії. При цьому певний ступінь збільшення ядра може мати місце в окремих групах клітин, створюючи враження плейоморфізму;
- можлива присутність двоядерних і мультіядерних клітин;
- слабо виражена гіперхромазія хроматину і окремі або множинні маленькі чітко виражені ядерця;
- зміни цитоплазми можуть включати маленькі перинуклеарні просвітлення (хало), вакуолізацію і поліхромазію.

**Ознаки репаративних змін:**

- поєднані між собою моношари клітин з гарно вираженими або, навпаки, розмитими краями, збільшена цитоплазма, однаково збільшені ядра, гранульований і рівномірно розподілений хроматин, виражені ядерця, нормальне нуклеарно-цитоплазматичне співвідношення;
- характерне згуртування ядер і клітин, що нагадує зграю риб;
- можуть бути присутні інтрацитоплазматичні поліморфонуклеарні лейкоцити.

Основними диференційними ознаками реактивних/репаративних змін і дисплазії є:

- гладенький контур ядра;
- везикулярні або гіпохроматичні ядра;
- гранульований і рівномірно розподілений хроматин;
- здебільшого чіткі межі цитоплазми;
- перинуклеарне просвітлення (хало) маленьке, з периферичним потовщенням, характерним для койлоцитозу;
- згрупування клітин, що нагадує зграю риб [33].

Поєднання реактивних/репаративних змін з наявністю інтраепітеліальної неоплазії зустрічається часто і є важкою задачею для диференційної діагностики, зважаючи на описані вище спільні риси. Саме тому система Bethesda включає категорії ASCUS і ASC-H, які мають певні алгоритми менеджменту пацієнток, що дозволяють в процесі динамічного обстеження прийти до правильного діагнозу [30].

**Атрофія цервікального епітелію**

Атрофія цервікального епітелію – фізіологічний процес, наслідок дефіциту естрогенів, необхідних для дозрівання плоского епітелію. Атрофія цервікального епітелію може мати місце не лише у постменопаузальних жінок, а й у жінок після пологів, тривалих користувачок низькодозованих комбінованих гормональних контрацептивів, жінок із гормональними порушеннями, медикаментозною менопаузою [43, 44].

За даними досліджень, висновок Пап-тесту ASCUS, ASC-H у жінок, старших від 50 років, рідше супроводжується гістологічним підтвердженням дисплазії порівняно з жінками репродуктивного віку. Застосування курсу вагінального естрогену до проведення цервікального скринінгу знижує частоту хибнопозитивних аномальних результатів [44–46].

Цитологічні характеристики атрофії цервікального епітелію наступні [9, 33, 47]:

- збільшена кількість парабазальних і базальних клітин, що формують пласти синцитіоподібних агрегатів зі збереженою нуклеарною полярністю і незначним нашаруванням;
- можуть переважати окремі парабазальні клітини;
- можуть спостерігатися голі ядра внаслідок аутолізу;
- збільшення ядра і нуклеарно-ядерного співвідношення поряд із однорідним хроматином із розмитими контурами і гладким контуром ядра;
- псевдокератинізовані клітини (еозинофільна цитоплазма) внаслідок дегенерації;
- при сильній атрофії фон мазка може мати ознаки запалення, детриту, старих еритроцитів, аморфного базофільного матеріалу;
- гістіоцити з округлими або епітеліоїдними ядрами і гігантські клітини (рис. 2).

Поліморфність проявів атрофії з великою кількістю ознак, що межують з атипією, робить диференційну діагностику складною. Поєднання атрофії з реактивними запальними змінами клітин привносить додаткові труднощі диференціації з інтраепітеліальною неоплазією і збільшує вірогідність хибних аномальних висновків. В клінічному плані гіпердіагностика атипії в пацієнток із атрофією є менш небезпечною, ніж гіподіагностика.

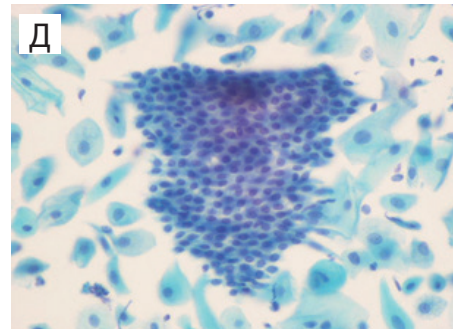
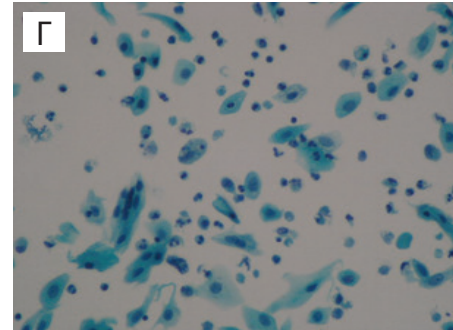
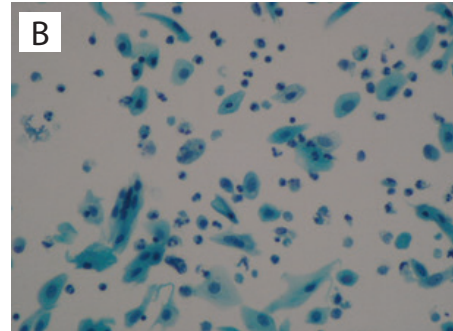
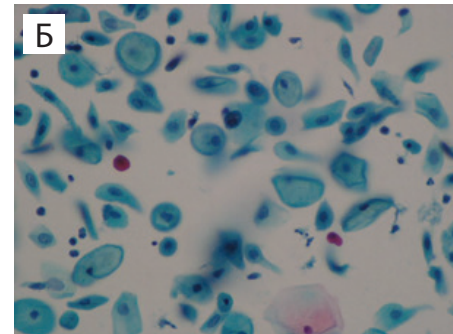
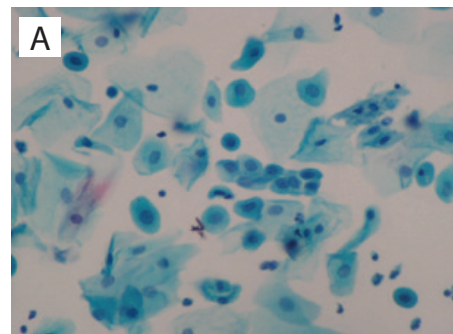


Рисунок 2 А–Д (фото МЛ «ДІЛА»). Атрофія цервікального епітелію, збільшення x 400  
 А – клітини плоского епітелію всіх шарів в менопаузі  
 Б – атрофічний тип мазка, псевдопаракератоз  
 В – атрофічний кольпіт (нейтрофільні гранулоцити)  
 Г – атрофічний кольпіт (лімфоїдні елементи)  
 Д – глибока атрофія (щільні пласти парабазальних клітин)

## Метаплазія цервікального епітелію

Метаплазія характеризується заміщенням ендцервікального епітелію за рахунок диференціації резервних клітин у плоский епітелій. Диференційна діагностика плоскоклітинної метаплазії і плоскоклітинного внутрішньоепітеліального ураження дуже складна через збільшене нуклеарно-цитоплазматичне співвідношення при обох станах [11, 44].

Збільшення ядра за відсутності інших його аномальних характеристик (нечіткі контури, темний хроматин) свідчить на користь доброякісного характеру змін. Високе нуклеарно-цитоплазматичне співвідношення в поєднанні з гіперхромазією і нечіткими контурами ядра асоційоване з високою вірогідністю внутрішньоепітеліальної неоплазії високого ступеня і цитологічного висновку ASC-H [11, 33, 44].

## Вплив внутрішньоматкового контрацептиву на цитологічний висновок

Реактивні зміни епітелію на фоні ВМК можуть імітувати CIN і ендометріальну неоплазію. Зміни клітин можуть персистувати місяцями після видалення ВМК [11, 48, 49].

Основними цитологічними ознаками ВМК-асоційованих змін є [33, 49, 50]:

- вакуолізовані клітини;
- маленькі темні клітини з гіперхроматичним ядром і зменшеним об'ємом цитоплазми (високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення);
- у фоні часто присутні бактерії, особливо характерні актиноміцети (рис. 3), детрит, ущільнення, нейтрофіли, лімфоцити, гістіоцити, гігантські клітини.

Диференційна дагностика зазначених реактивних змін з неоплазією може бути складною, оскільки базується переважно на тонких характеристиках контурів ядра і хроматину.

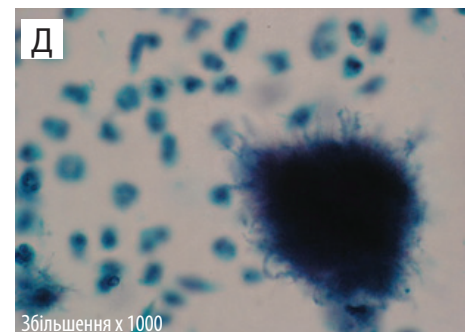
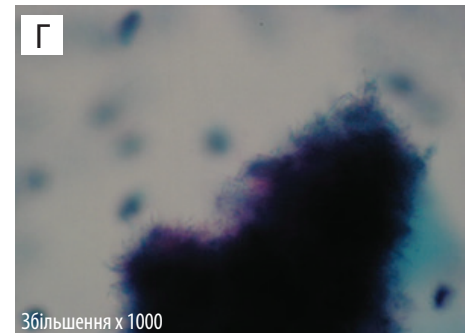
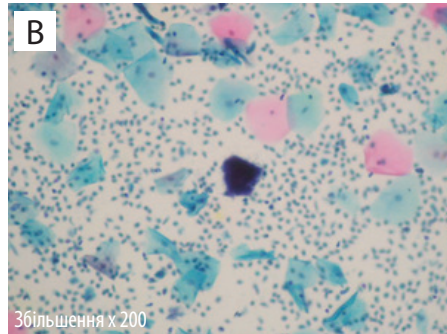
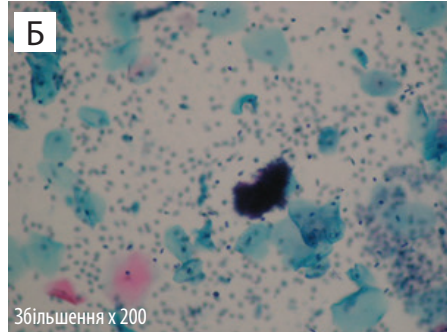
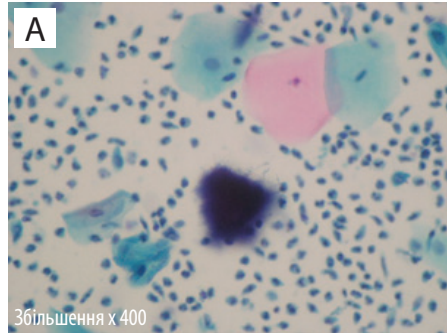


Рисунок 3 А–Д (фото МЛ «ДІЛА»). Бактерії, морфологічно подібні до *Actinomyces*

Наявність у пацієнтки ВМК на момент взяття Пап-тесту або в недавньому минулому має бути зазначена в направленні, а результати оцінюються критично [11].

## ВИСНОВОК

Таким чином, дані сучасної літератури свідчать про те, що доброякісні стани (реактивні зміни на фоні інфекційних процесів, атрофія плоского епітелію, ВМК) є частою причиною хибнопозитивних висновків про клітинну атипію при цервікальному скринінгу. Цей факт має враховуватись як при інтерпретації результатів, так і за можливості при плануванні цервікального скринінгу.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ogilvie, G., Nakisige, C., Huh, W.K., et al. "Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges." *Int J Gynecol Obstet* 138 (2017): 15–9. DOI: 10.1002/ijgo.12187
- World Health Organization, Cervical cancer elimination initiative. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem (2020). Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107], last accessed March 17, 2021.
- Perkins, R.B., Guido, R.L., Saraiya, M., et al. "Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016–2020." *J Women's Heal* 30 (2021): 5–13. DOI: 10.1089/jwh.2020.8918
- Chrysostomou, A., Stylianou, D., Constantinidou, A., Kostrikis, L. "Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing." *Viruses* 10 (2018): 729. DOI: 10.3390/v10120729
- Bhatia, N., Singhal, S. "Primary HPV screening for cervical cancer." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 65 (2020): 98–108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
- von Karsa, L., Dillner, J., Suenio, E., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition: Supplements (2015). DOI: 10.2875/93363
- Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., et al. "2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors." *J Low Genit Tract Dis* 24 (2020): 102–31. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525
- Perkins, R.B., Austin, R.M., Zhao, C., et al. "What Role Should Cytology Play in Cervical Cancer Screening?" *J Low Genit Tract Dis* 23 (2019): 205–9. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000479
- Jambouret, R.H., Wilbur, D.C. "The many faces of atrophy in gynecologic cytology." *Clin Lab Med* 23 (2003): 659–79. DOI: 10.1016/S0272-7712(03)00059-3
- Kaufman, H.W., Alagia, D.P., Chen, Z., et al. "Contributions of Liquid-Based (Papanicolaou) Cytology and Human Papillomavirus Testing in Costing for Detection of Cervical Cancer and Precancer in the United States." *Am J Clin Pathol* 154 (2020): 510–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa074
- Torou, V.F., Pitman, M.B. "Interpretation pitfalls and malignant mimics in cervical cytology." *J Am Soc Cytopathol* (2020). DOI: 10.1016/j.jasc.2020.06.005
- Stoler, M.H., Jenkins, D., Bergeron, C. "The pathology of cervical precancer and cancer and its importance in clinical practice." In: *Human Papillomavirus Proving Using a Viral Cause Cancer*. Elsevier (2019): 85–109. DOI: 10.1016/B978-0-12-814457-2.00006-4
- Zhang, X., Brister, K. "Overview of Cervical and Anal Cytopathology." In: *Pract. Cytopathol*. Springer International Publishing (2020): 27–41. DOI: 10.1007/978-3-030-24059-2\_3

Команда відомих експертів цитологів МЛ ДІЛА пропонує «золотий стандарт» скринінгу раку шийки матки, регламентований FDA та CE:

ПАП-тест методом рідинної цитології

14. Clinical Laboratory Standards Institute. GP15-A3 Cervicovaginal Cytology Based on the Papanicolaou Technique: Approved Guideline—Third Edition (2008). Available from: [www.clsi.org], last accessed Feb 11, 2021.
15. Rao, R. Comparison of liquid based cytology with conventional Papanicolaou method in screening of Pap smears." *Int J Med Sci Diagn Res* 3 (2019): 39–43. DOI: 10.23253/ijmsdr/v3i7.10
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG practice bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology." *Obstet Gynecol* 112 (2008): 1419–44. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318192497c
17. Gibb, R.K., Martens, M.G. "The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer." *Rev Obstet Gynecol* 4 (2011): S2–S11. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617785], last accessed Feb 11, 2021.
18. Diaz-Rosario, L.A., Kabawat, S.E. "Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in new England." *Arch Pathol Lab Med* 123 (1999): 817–21. DOI: 10.5858/1999-123-0817-poaftb
19. Beerman, H., van Dorst, E.B.L., Kuenen-Boumeester, V., Hogendoorn, P.C.W. "Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program." *Gynecol Oncol* 112 (2009): 572–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.12.012
20. Kamarunisha, A.K., Shariff, M.H. "A comparative study of conventional pap smear with liquid based cytology for early diagnosis of cervical cancer." *IP Arch Cytol Histopathol Res* 5 (2020): 141–6. DOI: 10.18231/ijch.2020.029
21. Austin, R.M., Onisko, A., Zhao, C. "Enhanced Detection of Cervical Cancer and Precancer Through Use of Imaed Liquid-Based Cytology in Routine Cytology and HPV Co-testing." *Am J Clin Pathol* 150 (2018): 385–92. DOI: 10.1093/ajcp/ajy114
22. Haghghi, F., Ghanbarzadeh, N., Ateeq, M., et al. "A comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis." *Adv Biomed Res* 5 (2016): 162. DOI: 10.4103/2277-9175.192735
23. Hoda, R.S., VandenBussche, C., Hoda, S.A. "Liquid-Based Specimen Collection, Preparation, and Morphology." In: *Diagnostic Liquid-Based Cytology*. Springer Berlin Heidelberg (2017): 1–12. DOI: 10.1007/978-3-662-53905-7\_1
24. Fontaine, D., Narine, N., Nauglet, C. "Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: A review and meta-analysis." *BMJ Open* 2 (2012): 10.1136/bmjopen-2012-000847
25. Rozemeijer, K., Naber, S.K., Penning, C., et al. "Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: Population based study." *BMJ* 356 (2017). DOI: 10.1136/bmj.50426
26. Arbyn, M., De Cock, R. Cervical cancer screening in the Flemish community. A technical guideline: collection of adequate PAP smears of the uterine cervix. Available from: [https://www.sciensano.be/en/biblio/cervical-cancer-screening-flemish-community-a-technical-guideline-collection-adequate-pap-smears], last accessed Mar 17, 2021.
27. Jeong, H., Hong, S.R., Chae, S.W., et al. "Comparison of unsatisfactory samples from conventional smear with liquid-based cytology in uterine cervical cancer screening test." *J Pathol Transl Med* 51 (2017): 314–9. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.17
28. Colgan, T.J., Woodhouse, S.L., Syter, P.E., et al. "Reparative changes and the false-positive/false-negative Papanicolaou test: A study from the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology." *Arch Pathol Lab Med* 125 (2001): 134–40. DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0134:RCAFP>>2.0.CO;2
29. Arbyn, M., Herbert, A., Schenk, U., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology (2007). DOI: 10.1111/j.1365-2303.2007.00464.x
30. Nayar, R., Wilbur, D.C. The Bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes. Springer International Publishing (2015). DOI: 10.1007/978-3-319-11074-5
31. Izadi-Mood, N., Sarmadi, S., Alijani, S., Sanii, S. "The significance of hyperkeratosis in pap smears with squamous intraepithelial lesion." *Acta Cytol* 56 (2012): 379–82. DOI: 10.1159/000337453
32. Kobayashi, T.K., Okamoto, H. "Cytopathology of Pregnancy-Induced Cell Patterns in Cervicovaginal Smears." *Pathol Patterns Rev* 114 (2000): S6–S20. DOI: 10.1093/ppr/114.1.56
33. Draganova-Lacheva, R., Hooikim, K. "Normal and Benign Cervical Cytology." In: *Practical Cytopathology: Frequently Asked Questions*. Springer International Publishing (2020): 43–57. DOI: 10.1007/978-3-030-24059-2\_4
34. Carneiro, F.P., Darós, A.C., et al. "Cervical Cytology of Samples with Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, and Neisseria gonorrhoeae Detected by Multiplex PCR." *Biomed Res Int* 2020 (2020). DOI: 10.1155/2020/7045217
35. Fitzhugh, V.A., Heller, D.S. "Significance of a Diagnosis of Microorganisms on Pap Smear." *J Low Genit Tract Dis* 12 (2008): 40–51. DOI: 10.1097/igt.0b013e31813e07ff
36. Elgert, P.A., Yee-Chang, M., Sims, A. "Cytomegalovirus (CMV) in cervical cancer screening tests: A series of 8 cases and review of the literature." *Diagn Cytopathol* 46 (2018): 593–9. DOI: 10.1002/dc.23951
37. Manek, S., Dhar, S. "Infections in the gynaecological tract." *Diagnostic Histopathol* 19 (2013): 62–6. DOI: 10.1016/j.imphd.2013.01.008
38. Duguid, H., Duncan, I., Parratt, D., Traynor, R. "Actinomyces and Intrauterine Devices." *JAMA* 248 (1982): 1579. DOI: 10.1001/jama.1982.03310072014
39. Jahic, M., Jahic, E. "Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix." *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Hercegovina)* 70 (2016): 296–8. DOI: 10.5455/medarch.2016.70.296-298
40. Paba, P., Criscuolo, A.A., et al. "Microbiological Infections in Women With Cervical Cytological Reports of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance." *J Low Genit Tract Dis* 19 (2015): 203–6. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000078
41. Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Pinto, C., et al. "Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35 (2016): 657–64. DOI: 10.1007/s10096-016-2584-1
42. Donders, G.G.G., Depuydt, C.E., Bogers, J.-P., Vereecken, A.J. "Association of Trichomonas vaginalis and Cytological Abnormalities of the Cervix in Low Risk Women." *PLoS One* 8 (2013): e82626. DOI: 10.1371/journal.pone.0086266
43. Donders, G.G.G., Ruban, K., Bellen, G., Grinciviciene, S. "Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy." *Expert Opin Pharmacother* 20 (2019): 821–35. DOI: 10.1080/14656566.2019.1574752
44. Piccoli, R., Mandato, V.D., Lavitola, G., et al. "Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: Implications for management." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140 (2008): 269–74. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.05.007
45. Patton, A.L., Duncan, L., Bloom, L., et al. "Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients." *Cancer* 114 (2008): 481–8. DOI: 10.1002/cncr.23949
46. Flynn, K., Rimm, D.L. "Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia." *Diagn Cytopathol* 24 (2001): 132–6. DOI: 10.1002/1097-0339(200102)24:2<132::AID-D1026>>3.0.CO;2-N
47. Misra, J.S., Srivastava, A.N., Zaidi, Z.H. "Cervical cytopathological changes associated with onset of menopause." *J Midlife Health* 9 (2018): 185–90. DOI: 10.4103/jmh.JMH\_4\_18
48. Eleuterio, J., Giraldo, P.C., et al. "Liquid-based cervical cytology and microbiological analyses in women using cooper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 255 (2020): 20–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.051
49. Kim, Y.J., Youm, J., Kim, J.H., Lee, B.C. "Actinomyces-like organisms in cervical smears: the association with intrauterine device and pelvic inflammatory diseases." *Obstet Gynecol Sci* 57 (2014): 393. DOI: 10.5468/ogs.2014.57.5.393
50. Gajdacs, M., Urban, E. "The Pathogenic Role of Actinomyces spp. and Related Organisms in Genitourinary Infections: Discoveries in the New, Modern Diagnostic Era." *Antibiotics* 9 (2020): 524. DOI: 10.3390/antibiotics9080524

## ЦИТОЛОГІЧНА СКЛАДОВА СКРИНІНГУ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ: ПРИЧИНИ ХИБНОНЕГАТИВНИХ І ХИБНОПОЗИТИВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ШЛЯХИ ЇХ УНИКНЕННЯ

### Огляд літератури

**О.А. Бурка**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ

**Н.Ф. Лигирда**, к. мед. н., провідний науковий співробітник Національного інституту раку, м. Київ

**В.В. Куцовол**, завідувачка цитологічної лабораторії МЛ «ДЛА», м. Київ

**А.В. Свінціцька**, лікар-онкогінеколог поліклінічного відділення Національного інституту раку, м. Київ

Скринінг на рак шийки матки (РШМ) або цервікальний скринінг є основною складовою вторинної профілактики РШМ і передбачає обстеження всіх жінок групи ризику розвитку цього захворювання, більшість з яких не має симптомів. Цитологічне дослідження залишається важливою складовою скринінгу РШМ в епоху первинного скринінгу за допомогою генотипування вірусу папіломи людини. Фарбування цервікогінальних препаратів за Папаніколу є методикою вибору для такого скринінгу. В даному огляді висвітлено причини хибнонегативних результатів різних видів Пап-тесту та способів їх уникнення. Також детально розглянуті стани, що супроводжуються високою вірогідністю хибнонегативних результатів Пап-тесту, пояснюються патологічними основами цього явища, клінічні і цитологічні критерії диференційної діагностики.

Пап-тест є скринінговим методом обстеження. Метою цитологічного дослідження в ході скринінгу на РШМ є віднесення пацієнтки до групи з відсутніми неопластичними змінами цервікального епітелію, групи з наявними неопластичними змінами цервікального епітелію, або групи, де точну диференційну діагностику між доброякісними реактивними змінами і неопластичними реактивними змінами і неопластичними реактивними змінами в більшості країн світу використовується система репортування цитологічних висновків Bethesda. Доброякісні стани є частішою причиною хибнонегативних висновків про клітинну атипію при цервікальному скринінгу. Цей факт має враховуватися як при інтерпретації результатів, так і за можливості при плануванні цервікального скринінгу. Найбільш розповсюдженими станами, які супроводжуються реактивними змінами цервікального епітелію, що можуть бути хибно оцінені як атипія, є реактивні і репаративні запальні зміни, атрофія, метаплазія, реактивні зміни на фоні внутрішньоматочного контрацептиву. Через це при роботі з цитологічною складовою цервікального скринінгу клініцисту важливо розуміти основні принципи оцінки цервікального епітелію, що дозволить використовувати описову частину висновку для визначення тактики при підозрі на хибнонегативний чи хибнопозитивний результат скринінгу. Таким чином, розуміння впливу розповсюджених доброякісних станів на цервікальний епітелій дозволяє раціонально планувати цитологічний цервікальний скринінг і правильно інтерпретувати його результати для досягнення кращих клінічних результатів, які не обмежуються виявленням передракових станів.

**Ключові слова:** Пап-тест, ріднина цитологія, атипія, атрофія, реактивні зміни, репаративні зміни

## THE CYTOLOGICAL COMPONENT OF CERVICAL CANCER SCREENING: CAUSES OF FALSE NEGATIVE AND FALSE POSITIVE RESULTS, AND WAYS TO AVOID THEM

### Literature review

**O.A. Burka**, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

**N.F. Lygirda**, PhD, leading researcher, National Cancer Institute, Kyiv

**V.V. Kutsovol**, cytological laboratory's chief manager, "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

**A.V. Svintitska**, gynecological oncologist, outpatient department, National Cancer Institute, Kyiv

Cervical cancer (CC) screening is a major component of secondary prevention of CC and involves screening all women at risk of developing this disease, most of whom are asymptomatic. Cytology remains an important component of CC screening in the era of primary screening by genotyping the human papillomavirus. Papanicolaou staining is the method of choice for CC screening. This review highlights the causes of false negative results for various methods of Pap tests and how they can be prevented. A detailed analysis of conditions accompanied by a high probability of false positive abnormal results of the Pap test, an explanation of the pathophysiological basis of this phenomenon, clinical and cytological criteria for differential diagnosis is also presented.

Pap test is a screening test. The aim of the cytological examination in CC screening is to assign the patient to a group with absent neoplastic changes in the cervical epithelium, a group with neoplastic changes in the cervical epithelium present, or a group when it is impossible to make an accurate differential diagnosis between benign reactive changes and neoplasia. The Bethesda Cytology Reporting System is used to unify and standardize these categories in most countries of the world. Benign conditions are a common cause of false positive reports of cellular atypia on cervical screening, as evidenced by a large number of studies. This fact should be taken into account both in the interpretation of the results and, if possible, in the planning of cervical screening. The most common conditions that are accompanied by reactive changes in the cervical epithelium, which can be incorrectly assessed as atypia, are: reactive and reparative inflammatory changes, atrophy, metaplasia, reactive changes caused by intrauterine devices. In this regard, when working with the cytological component of cervical screening, it is important for the clinician to understand the basic principles of assessing the cervical epithelium, which will allow using the descriptive part of the report to determine tactics if a false negative or false positive screening result is suspected.

Thus, understanding the impact of common benign conditions on the cervical epithelium makes it possible to rationally plan cytological cervical screening and correctly interpret its results in order to achieve the best clinical results that are not limited to the detection of precancerous conditions.

**Keywords:** Pap test, liquid cytology, atypia, atrophy, reactive changes, reparative changes.

## ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ СКРИНИНГА НА РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРИЧИНЫ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ И ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУТИ ИХ ИЗБЕЖАНИЯ

### Обзор литературы

**О.А. Бурка**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДЛА», г. Киев

**Н.Ф. Лигирда**, к. мед. н., ведущий научный сотрудник Национального института рака, г. Киев

**В.В. Куцовол**, заведующая цитологической лабораторией МЛ «ДЛА», г. Киев

**А.В. Свинцицкая**, врач-онкогинеколог поликлинического отделения Национального института рака, г. Киев

Скрининг на рак шейки матки (РШМ) или цервикальный скрининг является основной составляющей вторичной профилактики РШМ и предусматривает обследование всех женщин группы риска развития этого заболевания, большинство из которых не имеют симптомов. Цитологическое исследование остается важной составляющей скрининга РШМ в эпоху первичного скрининга с помощью генотипирования вируса папилломы человека. Окраска цервикогинальных препаратов по Папанicolaou является методикой выбора для такого скрининга. В данном обзоре освещены причины ложноотрицательных результатов различных видов Пап-теста и способы их предотвращения. Также подробно рассмотрены состояния, сопровождающиеся высокой вероятностью ложноположительных результатов Пап-теста, объяснены патологические основы этого явления, клинические и цитологические критерии дифференциальной диагностики.

Пап-тест является скрининговым методом обследования. Цель цитологического исследования в ходе скрининга РШМ – определить пациентку в группу с отсутствующими неопластическими изменениями цервикального эпителия, группу с присутствующими неопластическими изменениями цервикального эпителия или в группу, где невозможно провести точную дифференциальную диагностику между доброкачественными реактивными изменениями и неоплазией. Для унификации и стандартизации этих категорий в большинстве стран мира используется система репортуирования цитологических заключений Bethesda. Доброкачественные состояния являются частой причиной ложноположительных заключений о клеточной атипии при цервикальном скрининге, что подтверждено большим количеством исследований. Этот факт должен учитываться как при интерпретации результатов, так и по возможности при планировании цервикального скрининга. Наиболее распространенными состояниями, которые сопровождаются реактивными изменениями цервикального эпителия и могут быть неправильно оценены как атипия, являются реактивные и репаративные воспалительные изменения, атрофия, метаплазия, реактивные изменения на фоне внутриматочного контрацептива. Поэтому при работе с цитологической составляющей цервикального скрининга клиницисту важно понимать основные принципы оценки цервикального эпителия, что позволит использовать описательную часть заключения для определения тактики при подозрении на ложноотрицательный или ложноположительный результат скрининга.

Таким образом, понимание влияния распространенных доброкачественных состояний на цервикальный эпителий позволяет рационально планировать цитологический цервикальный скрининг и правильно интерпретировать его результаты для достижения лучших клинических результатов, которые не ограничиваются выявлением предраковых состояний.

**Ключевые слова:** Пап-тест, жидкостная цитология, атипия, атрофия, реактивные изменения, репаративные изменения.