

ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ С КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ

Рак шейки матки (РШМ) – результат многоэтапного процесса опухолевой конверсии на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции, в течение которого цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN I, II, III), преинвазивный и микроинвазивный рак последовательно сменяют друг друга на протяжении нескольких лет и даже десятилетий [1]. Главная задача клинициста – раннее выявление и своевременное лечение предраковых состояний шейки матки. Косвенными следствиями РШМ являются снижение рождаемости и ухудшение демографической ситуации.

Риск инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ, HPV) в течение жизни превышает 50% [4,17]. Широко известные факторы риска, вызывающие развитие ВПЧ-инфекции, включают раннее начало сексуальных отношений, большое количество сексуальных партнеров и их промискуитет, доброкачественную патологию эпителия шейки матки, курение, длительную иммуносупрессию [13]. По различным оценкам, до 75% сексуально активных взрослых, особенно в возрасте 20-24 лет, хотя бы раз в жизни инфицируются генитальными папилломавирусами [5], но у большинства из них происходит элиминация ВПЧ без развития заболевания.

Персистенция, т.е. стойкая длительная инфекция онкогенными типами ВПЧ, значительно повышает риск развития рака и CIN [5, 7]. Типы ВПЧ разделяют на две группы: высокого риска (ВПЧ-ВР), связанные с развитием онкологических заболеваний, и низкого риска, которые редко ассоциируются с раком, но часто становятся причиной экзофитных кондилом и диспластических процессов низкой степени тяжести. [22]. При выявлении предраковых состояний обнаружение ВПЧ-ВР становится важным фактором прогноза.

Существует несколько методов диагностики предраковых заболеваний шейки матки, однако у каждого из них имеется определенная специфичность и чувствительность, что ограничивает их исполь-

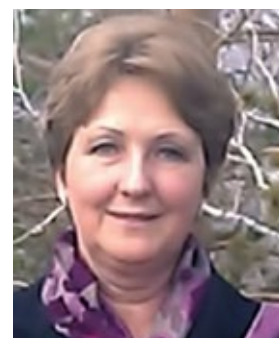
зование. Предпринимаются попытки комбинировать методы, чтобы повысить диагностическую эффективность, однако это значительно увеличивает стоимость обследования [12, 26]. Вторичная профилактика РШМ – это цервикальный скрининг, то есть обследование всех женщин для выявления и своевременного лечения предраковых изменений РШМ. При этом используют классические методы диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, включая кольпоскопию, цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов, а также новые альтернативные, в том числе молекулярно-генетические.

Расширенная кольпоскопия – это осмотр вульвы, стенок влагалища, шейки матки для идентификации патологически измененного эпителия при увеличении с помощью микроскопа в 7-30 раз. Некоторые эпителиальные тесты оценивают реакции тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Однако кольпоскопический метод исследования малоспецифичен, в известной мере субъективен, требует квалифицированной подготовки специалистов. В соответствии с международными стандартами этот метод не относится к скрининговым методам исследования [4, 26].

Цитологический метод (Пап-тест) широко используется в скрининговых исследованиях для диагностики РШМ и предраковых состояний. В мазке должны присутствовать клетки плоского и призматического эпителия и обязательно клетки из зоны трансформации, только в этом случае мазок считается качественным [27]. Основным недостатком этого метода является его низкая чувствительность, варьирующая в пределах 40–70%, в среднем – 50% [32]. Также проблемой в проведении тестов с использованием Пап-мазков остается высокая частота ложноотрицательных результатов, приблизительно треть ложноотрицательных диагнозов можно отнести к ошибочной интерпретации мазков, две трети – к недостаточному количеству собираемых мазков, а



С.И. РОГОВСКАЯ
д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последилового образования (РМАПО)



Н.М. ПОДЗОЛКОВА
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО



Л.А. БАДАЛОВА
аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

также к плохому качеству их изучения [7].

Жидкостная тонкослойная цитология (ЖЦ) разработана и одобрена для клинического использования в 1996 г. в США из-за высокой чувствительности, но имеет высокую стоимость. По сей день, исследователи всего мира ведут ее активное изучение, сравнивая с традиционным цитологическим исследованием при оценке эффективности. Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняет свои морфологические и иммуноцитохимические свойства.

Гистологический метод нельзя считать скрининговым, так как он используется в клинической практике только на этапе окончательной постановки диагноза [2].

Количественное определение ДНК-инфекционных агентов позволяет иметь информацию о правильности или безрезультатности проводимой терапии, предсказывать периоды обострения заболевания и принимать адекватные меры для скорейшего излечения больного без нанесения ущерба для его здоровья, связанного с неэффективной терапией. К ним относятся ВПЧ Digene-тест и полимеразная цепная реакция (ПЦР, PCR) [10]. Отличительные черты ПЦР в реальном времени, в отличие от классической, – возможность количественного определения ДНК/РНК-инфекционных агентов в исследуемом материале, отсутствие стадии электрофореза, менее строгие требования к организации ПЦР-лаборатории, автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов.

В рандомизированном испытании сравнивали ВПЧ-тест с Пап-тестом методом скрининга для выявления поражения эпителия тяжелой степени (High-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL)*. Чувствительность ВПЧ-теста при CIN II и III была 94,6%, ПАП-теста – 55,4%. Специфичность составила 94,1% для ВПЧ-теста и 96,8% – для ПАП-теста. Чувствительность обоих тестов, используемых вместе, была 100%, специфичность – 92,5%. ВПЧ-тест имеет большую чувствительность по выявлению CIN, чем Пап-тест [20].

Использование биомаркеров, контролирующих процессы пролиферации и апоптоза, может помочь снизить частоту ложноположительных и отрицательных результатов традиционных методов диагностики РШМ [6]. Маркер p16INK4a

представляет собой маркер цервикального дискариоза, созданный как показатель изменения состояния клетки хозяина. В пораженных клетках избыточная экспрессия p16INK4a легко выявляется посредством иммунохимического окрашивания. Иммуногистохимические исследования показывают, что p16INK4a высоко выражен фактически в 100% случаев CIN II, III и SCC, но реже обнаруживается в CIN I [14, 15].

Truscreen-тест® – это портативная диагностическая система, идентифицирующая наличие предраковых состояний в тканях шейки матки. Она используется для диагностики низкоуровневых электрических и световых сигналов, чтобы обследовать цервикальные ткани путем прикосновения мануального датчика-зонда к поверхности шейки матки. В отличие от цитологии, Truscreen-тест® позволяет исследовать не только поверхностные эпителиальные клетки, с помощью световой части зонда идентифицируются патологические изменения в базальном и стромальном слоях, включая увеличение циркуляции крови и изменения кровеносного русла, характерные для предраковых состояний.

Чувствительность для гистологически подтвержденного CIN II/III поражения TruScreen-, Пап- и TruScreen/Пап-комбинированных тестов была 70, 69 и 93% соответственно. Для гистологического подтвержденного CIN I чувствительность TruScreen, Пап и комбинированного теста – 67; 45 и 87% [28].

Еще один способ первичной профилактики, кроме предотвращения заражения вирусом путем уменьшения факторов риска, заключается в вакцинации от ВПЧ-инфекции. Одно из последних достижений науки – создание профилактической вакцины против ВПЧ, которая предназначена помочь иммунной системе распознать и элиминировать ВПЧ на стадии контакта с возбудителем, предотвращая развитие клинических симптомов [21]. Обе профилактические вакцины против ВПЧ, Cervarix™ и Gardasil, доступны на данный момент, имеют хорошие показатели по безопасности, иммуногенности (по меньшей мере в течение девяти лет) и эффективности в предотвращении около 90% внутриэпителиальных цервикальных поражений низкой степени и 100% поражений высокой степени [23]. Для достижения максимальной эффективности вакцинация против ВПЧ должна быть проведена до начала половой жизни, она рекомендована девочкам в возрасте 11-12 лет и даже с 9 лет [3, 8, 9, 11, 16, 18, 19, 24, 29, 30].

В течение последних десяти лет во всем мире наблюдается интенсивное развитие

*В 90-х годах введена новая терминология (Landberg, 1989), которая рассматривает вышеупомянутые процессы как «сквамозную интраэпителиальную патологию» (SIL) с позиций вирусного инфицирования. SIL низкой степени (LSIL) является эквивалентом слабой дисплазии (CIN I) и характеризуется наличием диплоидных или полиплоидных образований, а также других патологических состояний шейки матки, при которых обнаружен HPV с низким онкогенным риском (типы 6, 11, 42, 43, 44). SIL высокой степени (HSIL) соответствует умеренной (CIN II), тяжелой дисплазии и преинвазивному раку (CIN III). Эти образования обычно анеуплоидные, содержат HPV со средним и высоким онкогенным риском (соответственно типы 31, 33, 35, 51, 58 и 16, 18, 45, 56); характеризуются склонностью к прогрессированию в инвазивную карциному. – Прим. ред.

фармакоэкономики, чтобы разрешить противоречия между удорожанием медицинских услуг, ввиду появления новых технологий, и ограниченными возможностями их финансирования. Это возможно только путем рационального подхода к выбору технологий медицинских вмешательств, которые наиболее эффективны, безопасны и экономически целесообразны. К использованию должны быть рекомендованы те медицинские вмешательства, для которых оптимален баланс стоимость/ эффективность [5].

Для обоснования выбора тех или иных лекарственных средств или методик лечения используют клинические и фармакоэкономические обоснования, фармакоэкономическая оценка зависит от задач и целей исследования, диктуется характером изучаемой медицинской технологии и способов ее анализа. При многообразии методов фармакоэкономической оценки каждый из них имеет свои предпочтения и ограничения. В отдельных случаях проводится математическое моделирование, в других – исследователи ограничиваются лишь клинико-экономическим анализом. Рассмотрим некоторые исследования, включающие экономическую оценку качества жизни [1]. Математическая модель — это приближенное описание какого-либо класса явлений или объектов реального мира на языке математики. Основная цель моделирования — исследование этих объектов и предсказание результатов наблюдений.

Анализ литературы показал, что определение затрат на проведение диагностики базируется на четырех этапах экономической оценки: учете использованных ресурсов (методов диагностики, рабочего времени персонала), количественной оценке использованных ресурсов, стоимостной оценке каждого из использованных ресурсов, дисконтировании (внесении поправок на неопределенность и время) [5]. Оценка результатов экономических исследований основывается на критериях улучшения состояния здоровья. Эффективность медицинских вмешательств при экономических расчетах рассматривается как сочетание пользы, полученной от лечения, и экономических потерь от побочных явлений терапии.

В практических целях в настоящее время используют пять основных видов фармакоэкономической оценки: анализ стоимости болезни (Illness cost), затрат выгоды (cost-benefit), затрат полезности (утилитарности) (cost-utility), вариантом его является анализ затрат эффективности (cost-effectiveness), результаты медицинского вмешательства оцениваются в единицах полезности. При этом наиболее часто используется показатель «сохраненные годы качественной жизни» QALY (quality-adjusted life-years). Оптимальным типом оценки эффективности лечения считается показатель, объединяющий данные о продолжительности жизни и ее качестве (стоимостно-утилитарный). Показатель продолжительности жизни, соотнесенный с ее качеством (QALY), отражает изменения соотношения продолжительности жизни и ее качества [1], а также анализ минимизации затрат. Более сложным методом экономической оценки эффективности является так называемый стоимостный анализ эффективности. Он используется в тех случаях, когда одно из вмешательств позволяет добиться лучшего лечебного эффекта за счет дополнительных затрат.

Результаты исследований по оценке экономической эффективности диагностики поражений шейки матки значительно разнятся между собой.

В известном исследовании оценивали экономическую эффективность включения ВПЧ-тестирования в существующие программы скрининга РШМ в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии [20]. Первой группе пациенток рекомендовали цитологию на протяжении всей жизни с использованием ВПЧ-тестирования, при сомнительных результатах цитологии (ВПЧ-сортировку); второй группе – женщинам до 30 лет – цитологию, а женщинам старше 39 лет – ВПЧ-тестирование в сочетании с цитологией (комбинация тестирования). Результаты включали показатели: сокращение риска развития РШМ, повышение продолжительности жизни, материальных затрат и возрастающей рентабельности, выраженной как стоимость года спасенной жизни. Обе стратегии ВПЧ/ДНК-тестирования были более эффективны, чем принятая тактика скрининга в этих странах, отношение рентабельности для первой группы составило менее 13 тыс. дол. США за год спасенной жизни, для второй – колебалось от 9,8 до 75,9 тыс. дол. США, в зависимости от интервала скрининга.

ВПЧ-тестирование является потенциалом, способствующим улучшению здоровья женщин при разумных затратах по сравнению с текущей политикой скрининга в четырех европейских странах, где проводилось это исследование.

В случае с профилактическими вакцинами против ВПЧ основную пользу можно ожидать через средний или длительный промежуток времени в виде предотвращения смертных случаев, вызванных цервикальным раком. В меньшей степени профилактика повлияет на сокращение медицинских затрат на скрининг и заболевания, обусловленные ВПЧ (если предположить, что не будет внесено изменений в скрининг).

Разработка методологии оценки стоимостных показателей производится в соответствии с принципами полного возмещения затрат на акушерско-гинекологическую помощь, сокращения расходов финансовых средств из государственных бюджетов и негосударственных фондов, образованных для целевых групп населения, жестких инструментов контроля потребления ресурсов здравоохранения. Эти принципы положены в основу моделей управления национальными системами здравоохранения развитых стран и стран с переходной экономикой. В настоящее время количество доступных медицинских вмешательств намного превышает возможности общества для их оплаты. Работы в данном направлении активно продолжаются, и окончательные выводы можно сделать только после анализа длительного тотального использования этих методов профилактики.

В связи с актуальностью проблемы для Российской Федерации проведено двухэтапное ретроспективное и частично проспективное исследование, целью которого стал анализ клинико-экономической эффективности различных подходов к диагностике SIL [1]. Ретроспективно изучали анализ амбулаторных карт женщин с заболеваниями шейки матки типа LSIL и HSIL на базе

Объем исследования.	Доля выявленных клинически значимых случаев, %	Показатель «затраты/ эффективность» (стоимость одного выявленного случая, руб/дол. США*)
Цитология + кольпоскопия	52,94	3891/134
Цитология + Digene test	64,71	7222/249
Цитология + ПЦР real time	61,76	2731/94
Truscreep-тест + цитология	50	2840/98
Жидкостная цитология + Digene test	67,65	9361/323
Жидкостная цитология + ПЦР real time	64,71	4429/154
Цитология + p16ink4a	70,3	7066/244
Цитология	37,84	2167/75

ТАБЛИЦА.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

ФГУ «НЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, а также в условиях поликлиник и женских консультаций.

В данной работе выполнен клинико-экономический анализ с целью выбора экономически обоснованной тактики диагностического обследования пациентов с SIL. Основным критерием включения в данный анализ было гистологически верифицированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение SIL, которое включает LSIL и HSIL, в соответствии с классификацией Бетесда. В соответствии с целью и поставленными задачами исследования были отобраны 242 амбулаторных карты женщин с диагнозом SIL. Из них были сформированы две когорты: первая – 151 пациентка, у которых использовали общепринятые методы диагностики (четыре группы); вторая – 91 пациентка, у которых применяли новые альтернативные, высокотехнологичные методы диагностики (три группы).

Для анализа клинико-экономической эффективности диагностики изучали число визитов к врачу, количество необходимых процедур и длительность наблюдения пациенток при различных тактиках диагностики для окончательной постановки диагноза в каждой группе. Все виды клинико-экономического анализа выполняли в соответствии с требованиями ОСТА «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (приказ МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 г.) и рекомендациями по методике проведения клинико-экономического анализа [2].

Для расчета затрат на медицинские услуги использовали тарифы на обязательное медицинское страхование и платные медицинские услуги в виде средних цен на анализы в восьми лабораториях Москвы и усредненные результаты цен, для новых альтернативных и высокотехнологичных методов применяли тарифы на платные медицинские услуги.

На основе данных о чувствительности и специфичности диагностических методов (из литературных данных) проведено клинико-экономическое исследование с использованием анализов стоимости обследования, затрат/эффективности, минимализации затрат, математического моделирования с построением дерева решений. Чувствительность и специфичность методов обследования составили: кольпоскопия – 70 и 44,4%; цитология – 47 и 70%; Digene-test – 85,7 и 75%; ПЦР-real time – 83,3 и 70%; цитология + кольпоскопия – 75 и 70%; трусскрин + цитология – 83,3 и 75%; Digene-test + цитология – 91,7 и 90%; ПЦР-real time + цитология – 87,5 и 80%; цитология + p16ink4a – 96,3 и 90% соответственно. Комплексные методы диагностики имели достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности. Основные результаты клинико-экономического анализа представлены в таблице.

Принятая в России тактика первичного использования кольпоскопического метода исследования оказалась неэффективной ни с клинической, ни с экономической позиций, приводила к лишним агрессивным процедурам и занимала много времени, длительность обследования составляла 84,6 дня ($p < 0,05$). Наиболее эффективной стратегией скринингового обследования с клинико-экономической позиции для выявления SIL оказался подход с первичным комплексным использованием ВПЧ-теста и цитологического метода исследования. В данной группе количество визитов и длительность наблюдения была минимальной – 3 визита и 40,2 дня; стратегия первичного применения кольпоскопии – неэффективной, длительность наблюдения оказалась максимальной – 84,6 дня, число визитов – 3,6. Сравнительный клинико-экономический анализ показал, что стратегией выбора можно считать комплекс цитология + ПЦР-real time с отечественными тестами, при самых наименьших затратах – средний показатель эффективности, стоимость одного выявленного случая – 2731 руб. (94 дол. США)*.

Таким образом, анализ клинико-экономической эффективности комплексных методов диагностики SIL показал необходимость изменить установившуюся тактику скрининга с использованием цитологического метода исследования, так как комплексные методы диагностики SIL сопровождаются значительным повышением эффективности при соответствующем росте оправданных затрат.

Список литературы находится в редакции

* Перерасчет (конвертация) в доллары США проводился по курсу Национального банка Украины на момент выхода статьи. Полученные данные могут отличаться от реальной стоимости на украинском рынке. – Прим. ред.