

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

<sup>1</sup>ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»,  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 Линия, 63;

<sup>2</sup>ГУЗ «Онкологический диспансер № 3» ДЗ КК,  
Россия, 353915, г. Новороссийск, ул. Л. Шмидта, 7. E-mail: novonko@yandex.ru

Работа проведена на основе ретроспективного анализа 1000 цитологических препаратов, выполненного традиционным методом, и 396 исследований – методом жидкостной цитологии. Дана сравнительная характеристика этих методов исследования и показана значительная эффективность метода жидкостной цитологии в скрининге рака шейки матки.

*Ключевые слова:* рак шейки матки, цитологическое исследование, метод жидкостной цитологии.

**M. G. LEONOV<sup>2</sup>, T. V. SHELYAKINA<sup>1</sup>, Y. B. ERSHOVA<sup>2</sup>, S. N. CHERNOV<sup>2</sup>**

### PERFECTION OF THE CYTOLOGICAL METHOD OF CERVICAL CANCER DIAGNOSTICS

<sup>1</sup>Rostov scientific-research oncological institute.  
Russia, 344037, city Rostov on Don, 14 street Line, 63;

<sup>2</sup>Oncology dispensary,  
Russia, 353915, city Novorossiysk, st. Shmidt, 7. E-mail: novonro@yandex.ru

The article is based on the retrospective analysis of 1000 cytological preparations, performed by the traditional method and 396 researches performed by the method of liquid cytology. The comparative characteristic of these methods of research is given and considerable efficiency of a method of liquid cytology in screening cervical cancer is shown.

*Key words:* cervical cancer, cytological research, a method of liquid cytology.

Анализ показателей активной диагностики рака шейки матки (РШМ) в Краснодарском крае свидетельствует о полном отсутствии в большинстве районов системы профилактических и скрининговых обследований женщин. С 1997 по 2006 г. произошло сокращение смотровых кабинетов с 218 до 109, а активная выявляемость РШМ снизилась с 17,7 в 2002 г. до 16,8% в 2004 г.

Это связано с тем, что профилактические осмотры населения проводятся формально, без учета принятых при их выполнении стандартов; без достаточного уровня контроля результативности профилактических осмотров; с наличием низкого уровня санитарной культуры населения; практического отсутствия роли административных, экономических, организационных рычагов стимулирования выявления рака и отсутствия преемственности между онкологической службой и учреждениями общей лечебной сети.

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин старше 18 лет с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 25 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и контроля над его выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга. Сокращение количества профилактических осмотров из-за недостаточного финансирования, закрытие ряда смотровых кабинетов в последнее время значительно усугубили ситуацию [8].

Как известно, в современной диагностике РШМ важное значение имеет организация качественной цитологической диагностики, т. е. активного цитологического скрининга, достоверность которого не зависит от стадии заболевания и может составлять 89,7–96,3% [5, 15].

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ были сформулированы в 40-х годах прошлого столетия. После классических работ Папаниколау было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака).

Благодаря высокой информативности, простоте, легкости и безопасности получения материала цитологическое исследование широко применяется в системе массовых профилактических осмотров и зарекомендовало себя как незаменимый метод выявления больных с предраком и начальными формами РШМ среди практически здорового населения [7, 14, 17].

Традиционный цитологический мазок имеет несколько ограничений, ведущих к ложноотрицательному результату в пределах от 1,5% до 55%, причем главным источником ошибок при скрининге и интерпретации является недостаточное качество сбора, обработки цитологического материала и квалификации цитолога [2, 3, 6, 9, 10].

Новый метод цитологического скрининга – жидкостная цитология была разработана и одобрена к клиническому использованию в 1996 г. в США. С этого времени специалистами всего мира ведется оценка его эффективности путем сравнения с традиционными цитологическими исследованиями [11, 13].

Суть метода жидкостной цитологии заключается в том, что материал, полученный с поверхности влажной порции шейки матки и из цервикального канала, переносится в жидкую среду накопления. Из этой клеточной суспензии с помощью автоматической процедуры готовится монослойный препарат, что способствует устранению неоптимальных мазков как источника сомнительных диагнозов.

Важной технологической особенностью метода жидкостной цитологии, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал берется в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняется без изменения своих морфологических и иммуноцитохимических свойств. Очень важным преимуществом tospin-препаратов является то, что их можно с успехом использовать для проведения молекулярно-биологических исследований, в частности, выраженное уплощение клеток значительно улучшает качество образцов для выполнения иммуноцитохимических реакций и гибридизации *in situ* [1, 4, 12, 13, 16].

С целью улучшения качества скрининга РШМ, а также сбора и хранения клеток мы ввели методику приготовления цитологических препаратов из материала, помещенного в жидкость, т. е. метод жидкостной цитологии.

### Материалы и методы исследования

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического скрининга в ранней диагностике РШМ нами был проведен сравнительный анализ 1000 мазков, произведенных в централизованной цитологической лаборатории ГУЗ «Онкологический диспансер № 3» ДЗ КК рутинным методом, и мазков, полученных методом жидкостной цитологии при обследовании 396 клинически здоровых женщин.

В работе использовалось стандартное лабораторное оборудование, с помощью которого проводят цитологическое исследование мазков. Для проведения жидкостной цитологии использовалась цитоцентрифуга с принадлежностями «StatSpin» (США). В качестве стабилизирующего раствора использовалась среда № 199. Окраска мазков как при обычном цитологическом исследовании, так и при выполнении жидкостной цитологии проводилась по методу Паппенгейма.

Особое внимание в исследовании уделяли полноценности полученного материала (адекватности мазка). Диагностическая точность цитологического исследования материала шейки матки во многом определяется качеством полученного материала (фактически клеточным составом мазка). Материал является адекватным для исследования, если в мазках имелись клетки эндоцервикального, плоского и метаплазированного эпителия с небольшим количеством элементов крови. Очень важно учитывать, что такой материал должен быть получен из зоны трансформации – участка, где наиболее часто возникает опухоль. Иначе отсутствие клеток эндоцервикального эпителия, большое число эритроцитов, лейкоцитов свидетельствуют о малой информативности и недостаточной адекватности материала. Материал считается также неадекватным, если он представлен очень скудным числом клеток, большим количеством элементов крови, наличием артефактов, слишком тонкими или толстыми мазками, по которым невозможно правильно оценить цитологическую картину.

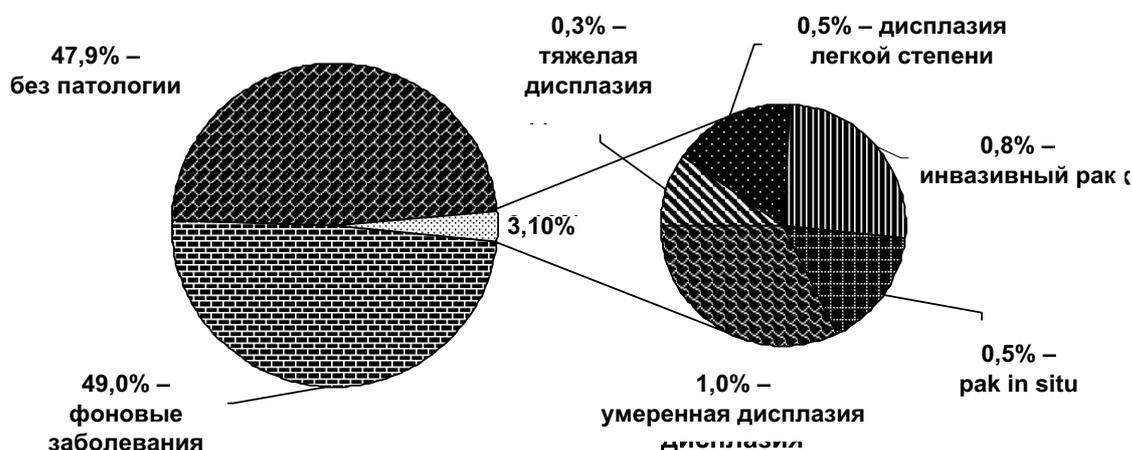
### Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении традиционного цитологического исследования с методом жидкостной цитологии оценивали процент выявляемости фоновой, предраковой патологии и РШМ. При этом обнаружена существенная разница в частоте выявляемости патологии шейки матки среди сравниваемых групп (табл. 1).

В целом патология шейки матки при проведении рутинного цитологического исследования выявлена в 29,1% случаев, а при проведении жидкостной цитологии – в 52,1% случаев. При этом фоновые заболевания, установленные при выполнении жидкостной цитологии, в сравнении с обычным цитологическим исследованием были диагностированы в 1,8 раза чаще, дисплазии – в 1,4 раза чаще и РШМ – в 2,5 раза чаще.

Среди женщин, обследованных методом жидкостной цитологии, здоровыми признано 190 (47,9%) В целом легкая, умеренная, тяжелая дисплазии были диагностированы в 1,8% случаев, а РШМ – в 1,3% (рисунок).

Дисплазия эпителия шейки матки легкой степени распознана в 2 случаях (0,5%), умеренная дисплазия – в 4 (1%), тяжелая дисплазия – в 1 (0,3%) наблюдения, *carcinoma in situ* – у 2 (0,5%) женщин, а инвазивный РШМ выявлен у 3 (0,8%) больных.



Структура выявленных предопухолевых поражений и РШМ методом жидкостной цитологии

## Сравнительный анализ эффективности диагностики заболеваний шейки матки обычным цитологическим исследованием и методом жидкостной цитологии

Заболевания шейки матки	Результаты, полученные обычным цитологическим методом	Результаты, полученные методом жидкостной цитологии
Рак	2 (0,5%)	5 (1,3%)
Дисплазии	5 (1,3%)	7 (1,8%)
Фоновые заболевания	108 (27,3 %)	194 (49,0 %)

Неопухолевые (фоновые) заболевания шейки матки диагностированы в 194 (49,0%) случаях и представлены эктопией цервикального эпителия, гиперкератозом многослойного плоского эпителия, атипической железистой гиперплазией эндоцервикального эпителия и хроническим цервицитом.

В группе женщин, обследованных обычным цитологическим методом, фоновые заболевания были диагностированы в 27,3% случаев, дисплазии разной степени – в 1,3%, РШМ – в 0,5%.

Таким образом, диагностическая ценность жидкостной цитологии в диагностике патологии шейки матки в целом в 1,8 раза выше, чем в рутинных цитологических исследованиях. Это доказывает высокую эффективность использования метода жидкостной цитологии в гинекологической и онкогинекологической практике.

Как известно, у больных с дисплазией эпителия риск возникновения преинвазивного РШМ в 20 раз выше, чем во всей популяции, а инвазивные формы РШМ выявляются в 10 раз чаще. По данным ВОЗ, переход выраженной дисплазии эпителия в рак *in situ* длится от 3 до 8 лет, еще 10–15 лет проходит до развития микроинвазивного рака [2].

По нашим наблюдениям, дисплазия III степени и *carcinoma in situ* регистрируются чаще у женщин, не посещавших гинеколога в течение 5 лет, однако наблюдались случаи развития *carcinoma in situ* менее чем за 12 месяцев.

Мы считаем, что целесообразно увеличить скрининговый возрастной диапазон и начинать цитологический скрининг у женщин с 25 лет.

При анализе диагностических ошибок цитологического отделения учитывали следующее:

- участие врачей отделения в федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований;
- внутрилабораторный контроль качества;
- тесное взаимодействие врачей-морфологов (цитологического и патолого-анатомического отделений) с онкогинекологами, акушерами-гинекологами и акушерками смотровых кабинетов;
- постоянное сравнение результатов цитологического и гистологического исследований;
- сравнение данных по диагностике различных поражений шейки матки с информацией, полученной из доступной специальной литературы.

Сравнение результатов цитологического исследования с гистологическим диагнозом является важнейшим методом контроля качества в цитологической лаборатории. Разумеется, нельзя забывать, что и при гистологической оценке поражения, особенно степени дисплазии эпителия, возможны ошибки.

При ретроспективном анализе цитологических мазков, выполненных обычным методом, было выявлено

12 случаев с поражениями шейки матки (рак и дисплазии), из них верифицированы все (100%) случаи. Совпадение результатов цитологического и гистологического исследований отмечено у всех пациенток. При сопоставлении цитологических и гистологических данных несовпадение может быть ошибочно отрицательным результатом (ООР) и ошибочно положительным результатом (ОПР).

При пересмотре цитологических препаратов с известным гистологическим диагнозом причинами несовпадения результатов цитологического и гистологического исследований могут быть:

- неправильная интерпретация выявленных клеточных изменений;
- наличие ООР и ОПР при гистологическом исследовании;

- получение неадекватного материала, в т. ч. феномен «обманчивости» повторного мазка (феномен Koss: в повторном мазке из шейки матки, полученном менее чем через три месяца после первого мазка, часто обнаруживают меньшую степень или полное отсутствие атипичии эпителия по сравнению с первым исследованием).

Однако в связи с небольшим количеством случаев наблюдений в нашем исследовании не было отмечено ООР и ОПР.

Таким образом, в крупном онкологическом учреждении должны быть условия для быстрого сопоставления результатов цитологического и гистологического исследований, что, несомненно, повысит качество и эффективность морфологической диагностики предопухолевых поражений и РШМ. Для повышения качества цитологического распознавания заболеваний шейки матки необходимы постоянный анализ и персональный учет ошибок цитологической диагностики.

Результаты, полученные методом жидкостной цитологии, оказались более точными, чем те, что проведены методом обычной цитологии, и отражают более либеральное использование цитологических критериев при диагностике патологических изменений с помощью традиционных мазков. Использование жидкостной цитологии, таким образом, позволяет снизить число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что способствует выявлению начальных изменений в спектре потенциально злокачественных поражений.

Данный метод позволяет снять маску доброкачественности, которая может быть определена при обычном цитологическом скрининге, и более точно выделить пациентов с высокой степенью риска.

В заключение следует отметить, что в случаях, когда возможно с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, у значительной части из них можно выявить больных с предраковыми заболеваниями и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить у них развитие

инвазивного рака. Цитологическое обследование женщин не только приводит к уменьшению количества выявленных онкологических больных (за счет увеличения пациентов с предраковой патологией), но и изменяет соотношение инвазивных и преинвазивных форм рака в пользу последних. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегающими» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и профилактический, и экономический эффекты.

Следовательно, чувствительность цитологического исследования является весьма важным фактором эффективности скрининга РШМ, что мы и попытались доказать в нашей работе.

Выводы:

1. Оптимизация цитологического скрининга РШМ методом жидкостной цитологии способствует повышению выявляемости случаев этого заболевания с 0,5% до 1,3%, а дисплазий шейки матки с 1,3% до 1,8%.

2. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать практическому здравоохранению:

- начинать цитологический скрининг у женщин в возрасте с 25 лет;
- в районах повышенного онкологического риска цитологический скрининг проводить один раз в год;
- в группах лиц с повышенным онкологическим риском цитологический скрининг проводить 2 раза в год;
- в условиях общей лечебной сети территорий, не входящих в зону повышенного риска, при трехкратном отрицательном результате цитологического исследования в дальнейшем скрининг проводить один раз в 3 года.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова Л. С., Туганова Т. Н., Воробьева Л. И. и соавт. Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей. – М., 2007. – 47 с.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – 464 с.
3. Вишневецкая Е. Е., Бохман Я. В. Ошибки в онкогинекологической практике. – Минск, 1994. – 288 с.

4. Волошина Н. Современные аспекты патологии шейки матки // Жіночий лікар. – 2008. – № 3. – С. 16.
5. Комарова Л. Е. Профилактика и ранняя диагностика рака шейки матки // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 15–16.
6. Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и соавт. Рак шейки матки // В кн. «Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей» / Под ред. В. П. Козаченко. – М., 2005. – С. 101–154.
7. Напалков Н. П., Мерабишвили В. М. // Злокачественные опухоли (по данным стран – членов СЭВ): Сборник научных работ. – Л., 1986. – С. 74–102.
8. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. № 3. – С. 156–165.
9. Новикова Е. Г., Антошечкина Е. Т. Ошибки в диагностике и лечении рака шейки матки. В кн. «Ошибки в клинической онкологии» / Под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга. – М., 2001. – С. 422–434.
10. Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чулкова О. В. и соавт. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М., 2000. – 112 с.
11. Прилепская В. П. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые исследования (Клиническая лекция) // Гинекология. – 2007. – Т. 9. № 1. – С. 24–28.
12. Полонская Н. Ю., Юрасова И. В., Сокольская Т. Ю. Преимущество и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 47–50.
13. Самсонова М. В., Черняева А. Л. Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании патологии легких // Лаборатория. – 1997. – № 6. – С. 7–9.
14. Сайгадак В. Н., Комарова Л. Е. // Вестник ОНЦ АМН России. – 1992. – № 4. – С. 43–48.
15. Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Габитова С. Е. и соавт. Подходы к организации цитологического скрининга рака шейки матки в Республике Татарстан // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 106–109.
16. Шабалова И. П., Полонская Н. Ю. Основы клинической цитологической диагностики: Учебное пособие. – М., 2009.
17. Аутон Р. // Cancer J. – 1987. – Vol. 1. – P. 342.

Поступила 20.06.2010

Е. С. МАКАРЕНКО<sup>1</sup>, Н. Ю. НЕЛАСОВ<sup>2</sup>, А. В. ПОМОРЦЕВ<sup>3</sup>, А. В. ХАРАХАШЯН<sup>1</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ (ОСА) У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (АГ)

<sup>1</sup>ООО «Алком-центркардио»,

Россия, индекс, г. Ростов-на-Дону, ул. Буйнакская, 2;

<sup>2</sup>кафедра ультразвуковой диагностики ФПК и ППС

Ростовского государственного медицинского университета,

Россия, индекс, г. Ростов-на-Дону, , пер. Нахичеванский, 29;

<sup>3</sup>кафедра лучевой диагностики Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8(863) 2-100-500

Для оценки характера ремоделирования общих сонных артерий (ОСА) у больных с артериальной гипертензией (АГ) использовали комплексный подход с применением кардиосовместимой доплерографии и М-режима. Выявили, что у больных АГ происходит изменение хода сосуда, характера кровотока, увеличение диаметра и толщины стенки. Обнаружили изменение фазовой структуры кровотока в виде увеличения показателя времени ускорения потока, а также снижение скорости движения задней стенки ОСА в систолу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, общая сонная артерия, ремоделирование, доплерография, ультразвуковая диагностика.