

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.П. Кириллина, С.И. Софронова, И.В. Кононова,
А.К. Иванова, В.А. Воронцова, Е.Л. Лушникова

ЖИДКОСТНАЯ ЦИТОЛОГИЯ В СРАВНЕНИИ С ТРАДИЦИОННОЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.70.05

УДК 618.146-002

В настоящей работе представлены сравнительные результаты цитологического исследования пациенток с различной патологией шейки матки (ШМ) методом традиционной цитологии (ТЦ), а также с применением метода жидкостной цитологии (ЖЦ). Установлено, что совместное применение жидкостной и традиционной цитологии позволяет повысить эффективность диагностики патологии ШМ. Рекомендовано дополнить цитологическое исследование тестированием на вирус папилломы человека (ВПЧ). Применение этих методов скрининга (цитологического и ВПЧ-теста) способствует усовершенствованию ранней диагностики, мониторинга и прогноза рака ШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология, скрининг.

This paper presents the results of a cytological study of patients with pathology of the cervix uteri (CU) based on traditional cytology (TC) and on liquid-based cytology (LBC). It was found that the combined use of liquid-based cytology and conventional cytology can improve the effectiveness of CU pathology diagnostics. It is recommended to complete the cytological study with testing for human papillomavirus (HPV). The use of these screening methods (cytological and HPV tests) contribute to improving the early diagnosis, monitoring, and prognosis of CU cancer.

Keywords: cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology, screening.

Проблема заболеваний шейки матки (ШМ) является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии и имеет большое значение для предотвращения возникновения и развития злокачественных новообразований. Среди гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, патология ШМ является фоном для развития предраковых изменений и рака шейки матки (РШМ) [7]. Время активного развития и внедрения в практику новых технологий диктует необходимость и важность перемен в традиционно применяемых методах диагностики заболеваний ШМ. Все чаще возникает вопрос о совершенствовании и оптимизации качества цитологической диагностики.

Важную роль в решении этого вопроса играет жидкостная цитология (ЖЦ). ЖЦ введена с целью устранить недостатки традиционной методики и тем самым повысить эффективность цитологической диагностики [1]. Основная особенность ЖЦ – получение с помощью специальных цитоцентрифуг тонкослойных (монослойных) препаратов (в которых клетки располагаются практически в один слой) из жидкой клеточной суспензии. Отличием данного метода от традиционного является то, что материал не наносят сразу на стекло, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором. Быстрое консервирование материала позволяет предотвратить бактериальное засорение образца, повреждение клеток вследствие их высыхания, сохранять образец в оптимальных условиях для дальнейшей его транспортировки в лабораторию и исследования. Стабилизирующий раствор обеспечивает сохранение морфологических, иммуноцитохимических и генетических свойств клеток [4]. Чувствительность цитологического метода при применении ЖЦ возрастает до 85% [5].

Особенностью ЖЦ является также то, что из одного забора материала можно получить до 6 «серийных», т.е. одинаковых по клеточному составу мазков, что дает возможность применения дополнительных методов исследований, например, теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) иммуноцитохимического определения онкомаркеров [6].

Имея высокую специфичность, ЖЦ

должна быть дополнена молекулярными методами диагностики. В настоящее время считается доказанным, что основным этиологическим фактором рака ШМ является папилломавирусная инфекция [2, 3, 8]. Два крупных метаанализа данных европейских и американских исследований установили, что тест на ВПЧ более чувствителен, чем цитологический скрининг [11,15]. Комбинация ВПЧ-теста и цитологического метода обладает более высокой предиктивной ценностью в отношении выявления CIN (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) по сравнению с одним ВПЧ-тестом [9, 10, 13], что дает возможность ранней детекции предраковых изменений ШМ и, следовательно, уменьшает риск развития РШМ [12,14].

Цель: изучить частоту выявления фоновой и предраковой патологии ШМ с помощью традиционной цитологии (ТЦ) и ЖЦ; оценить эффективность ТЦ и ЖЦ, а также установить генотип ВПЧ у обследованных женщин.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Соскоб шейки матки и цервикального канала производился у пациенток после обследования и расширенной кольпоскопии в клинике ООО «Малекс» (Якутск, Россия). В исследование были включены 100 женщин в возрасте от 23 до 60 лет, средний возраст составил 38,9±9,2 года. Полученный

КИРИЛЛИНА Мария Петровна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, зав.лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К.Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru; **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитология) ПАО КДЦ ГАУ «РБ№1-НЦМ», врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ, ivanova.ak11@gmail.com; **ВОРОНЦОВА Варвара Александровна** – врач акушер-гинеколог, директор ООО «МАЛЕКС», malex_vita@mail.ru; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., руковод. Ин-та молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, pathol@inbox.ru.

от каждой женщины материал исследовался с применением традиционной цитологии и жидкостной цитологии на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея) как самостоятельного высокоинформативного метода, способствующего усовершенствованию и стандартизации всех этапов цитологического обследования. Применялось окрашивание стекол по методу Романовского - Гимза. Материал считался адекватным для исследования при наличии клеток эндоцервикального, плоского и метapлазированного эпителия. Очень важно учитывать, что такой материал должен быть получен из зоны трансформации – участка, где наиболее часто возникает опухоль. Материал считается неадекватным, если он представлен очень скудным количеством клеток, большим количеством элементов крови, слизи, наличием артефактов, по которым невозможно правильно оценить цитологическую картину.

Цитологическое заключение устанавливалось в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976) и согласно общепринятым критериям оценки состояния эпителия по Bethesda System, 2015 [16]. Классификация Bethesda основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Её основные категории: NILM – интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы отсутствуют; LSIL – интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени (нерезковыраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие низкой степени риска развития рака), группа охватывает изменения, характерные для ВПЧ инфекции, и легкую дисплазию CIN I; HSIL – интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени (выраженные изменения клеток плоского эпителия, соответствующие высокой степени риска развития рака), группа охватывает умеренную и тяжелую дисплазию CIN II, CIN III и CIS. В классификации Bethesda отдельно выделены категории: атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения – ASC-US – клеточные изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза CIN; не исключающие HSIL (ASC-H) – категория, занимающая среднее положение между ASC-US и HSIL.

Выявление, типирование (ко-тестирование) ВПЧ (6, 11, 44, 16, 18,

26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 серотипы) методом ПЦР проводили на базе микробиологической лаборатории Клиники СВФУ.

Результаты и обсуждение. Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического скрининга в ранней диагностике РШМ нами был проведен сравнительный анализ цитологических образцов пациенток. Оценивали процент выявляемой фоновой и предраковой патологии (рис.1).

Методом ТЦ отсутствие внутриклеточного поражения (цитогрaмма без особенностей) было выявлено в 16 образцах (16%). Методом ЖЦ результат NILM (интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют) получен в 66 образцах (66% от всей группы), из которых в 26 образцах (26%) патология отсутствует и в 40 (40%) отмечены реактивные (фоновые) изменения (плоскоклеточная метаплазия, воспаление, умеренная гиперплазия). Соответственно этим данным, патология шейки матки при проведении рутинного цитологического исследования была выявлена в 84% случаев, а при проведении жидкостной цитологии – в 74 %. Реактивные (фоновые) изменения при ТЦ составили 53% случаев, ЖЦ – 40%.

Дисплазии шейки матки различной степени тяжести при ТЦ были выявлены в 31 случае, что составило 31% от числа образцов. Среди них у 23 женщин (74,1% от количества образцов с выявленными дисплазиями ШМ различной степени тяжести) выявлена дисплазия I степени (легкая), у 7 женщин (22,5%) – дисплазия II степени (умеренная) и III (тяжелая) степень дисплазии была установлена у 1 женщины, что составило 3,2% от всех дисплазий шейки матки

в обследуемой группе. Методом ЖЦ плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени были выявлены в 34 % случаев (рис.2), LSIL выявлен в 27 случаях (79,4%), из которых CIN I – 20 (58,8%) случаев, CIN I с койлоцитами – 7 (20,6%) случаев. HSIL (рис. 3) был распознан в 6 случаях и составил 17,6% от общего числа дисплазий в обследуемой группе. И в 1 (2,9%) случае была диагностирована атипия неясного генеза (ASCUS)

Обнаруженная, хоть и небольшая, разница в цитологическом диагнозе, установленном при использовании традиционной и жидкостной цитологии, указывает на то, что каждый из этих методов эффективен в за-

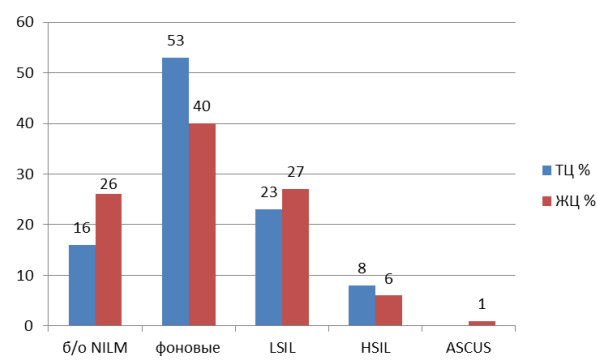


Рис.1. Сравнительная характеристика диагностики заболеваний шейки матки традиционным методом и методом жидкостной цитологии

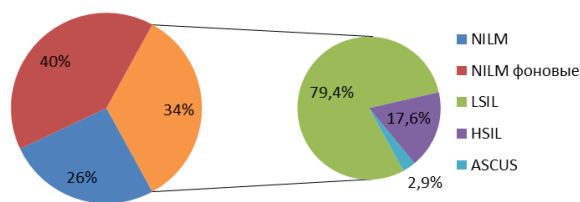


Рис.2. Структура выявленных предопухолевых поражений шейки матки методом жидкостной цитологии

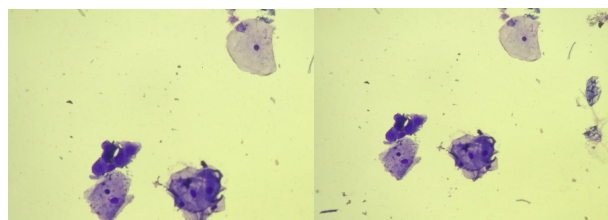


Рис. 3. HSIL (CIN III): тяжелая дисплазия. На фоне поверхностных клеток плоского эпителия – группа из небольших клеток с крупными гиперхромными ядрами (окрашивание по методу Романовского-Гимза), x400

висимости от вида патологии ШМ.

ВПЧ-тестирование прошли 47 (47%) женщин, из которых ВПЧ-носительство было подтверждено у 19 женщин, что составило 40,4%. Присутствие онкогенных типов ВПЧ высокого риска обнаружено у 17 женщин (89,4%), из них диагноз LSIL – у 26,3% (5 женщин), HSIL – 15,8% (3 женщины), ASCUS – 5,2% (1 женщина) и при диагнозе NILM – у 42,1% (8 женщин). ВПЧ 16-го типа был обнаружен у 7 пациенток (36,8%). Следующим по распространенности был ВПЧ 51-го типа – 4 женщины (21%). Частота распространения остальных генотипов (39-, 68-, 31-, 52-, 73-, 58-, 18-) варьировала от 4,2 до 2,1%. 3 отрицательных случая, выявленных при диагнозе LSIL, и 2 отрицательных случая при HSIL, возможно, свидетельствуют о начале вирусного поражения или иных причинах возникновения дисплазии.

Заключение. На основании полученных нами результатов хотим отметить, что каждый этап морфологического исследования имеет не только определенные возможности, но и ограничения. Это диктует необходимость применения методов комплексной диагностики. Мы рекомендуем использовать метод жидкостной цитологии совместно с традиционной цитологией и сопоставлять полученные результаты с анализом на ВПЧ. Это значительно повысит ценность проводимых диагностических мероприятий, в том числе цитологических исследований, позволит определить наиболее эффективную терапию выявленной патологии шейки матки.

Статья выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)» (№ 0556-2014-0006)

Литература

1. Бовыкина Г.А. Цитологическое исследование – ранняя диагностика рака шейки матки

/ Г.А. Бовыкина // Лабораторная диагностика. - №4 (134). - 2015. - 35-37 с. <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskoe-issledovanie-rannyya-diagnostika-raka-sheyki-matki/viewer>

Bovykina G.A. Cytological study - early diagnosis of cervical cancer / G.A. Bovykina // Laboratory diagnosis. - №4 (134). - 2015. - p. 35-37.

2. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Постехнологий», 2009. - 244 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2007 (morbidity and mortality) / Ed. I.V. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: FGU «P.A. Herzen Russian Technologies MNII», 2009. - 244 p.

3. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова, Н.В. Севастьянова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2002. - Т. 48, № 1. - С. 43-46.

Clinical and morphological aspects of cervical papillomavirus infection / L.A. Kolomiets, L.N. Urazova, N.V. Sevastyanova [et al.] // Oncology Issues. - 2002. - V. 48, №1. - P.43-46.

4. Касоян К.Т. Метод жидкостной цитологии в диагностике заболеваний шейки матки: учебно-методическое пособие / К.Т.Касоян, Т.В.Джангирова. - М.: РМАПО, 2012. - 23 с. <http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/f303d0ae387de4afa8b027efec7db8ed.pdf>

Kasoyan K.T. The method of liquid cytology in the diagnosis of cervical diseases: a training manual / K.T.Kasoyan, T.V.Dzhangirova // M.: RMAPO. - 2012. - 23p.

5. Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. Исследования и практика в медицине. Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» / Т.Н.Казаишвили. - М.: КВАЗАР, 2016. - С.80-81. <https://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-raka-sheyki-matki-metodom-zhidkostnoy-tsitologii-1>

Kazaishvili T.N. Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology. Research and practice in medicine. National Congress "Oncology of reproductive organs from prevention and early detection to effective treatment" / T.N.Kazaishvili. - M.: KVAZAR, 2016. - p.80-81.

6. Коган Е.А. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты проблемы) / Е.А.Коган, Н.М.Файзуллина, А.Х.Исраилова // Акушерство и гинекология. - 2012. - №1. - С.70-74.

<https://aig-journal.ru/articles/Monitoring-bolnyh-perenesshih-operaciu-konizacii-sheyki-matki-po-povodu-cervikalnoi-intraepitelialnoi-neoplazii-kliniko-morfologicheskie-i-molekulyarny.html>

Kogan E.A. Monitoring of patients who underwent cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia (clinical, morphological and molecular biological aspects of the problem) / E.A. Kogan,

N.M. Fayzullina, A.Kh. Israilova // Obstetrics and gynecology. - 2012. - №1. - p.70-74.

7. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. - М.: МЕД пре-информ, 2005. - 432 с.

Prilepskaya V.N. Diseases of the cervix, vagina and vulva / B.N. Prilepskaya. - M. -MED pre-inform, 2005. - P.432.

8. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин / Л.А. Евстигнеева, Е.В. Бахидзе, В.В. Семиглазов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Т. LVII. - С.153-154. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2012/3/files/soj_2012_3_34-40.pdf

The role of virological factors in the development of cervical cancer in young women / L.A. Evstigneeva, E.V. Bakhidze, V.V. Semiglazov [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - 2007. - V. LVII. - p.153-154.

9. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis / M.E.Sherman, A.T.Lorincz, D.R.Scott [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2003. - Vol. 95. - P.46-52.

10. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting / H.Hoyer, C.Scheungraber, R. Kuehne-Heid [et al.] // Int. J. Cancer. - 2005. - Vol. 116. - P. 136-143.

11. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses / M.Arbyn, P.Sasieni, C.Meijer [et al.] // Vaccine. - 2006. - Vol. 24. - Suppl. 3. - p.78-89.

12. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial / G.Ronco, P.Giorgi-Rossi, F. Carozzi [et al.] // Lancet Oncol. - 2010. - Vol. 11, № 3. - P. 249-257.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089449>

13. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients / K.U.Petry, S. Menton, M.Menton [et al.] // Br. J. Cancer. - 2003. - Vol. 88. - P. 1570-1577.

14. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme / A.Anttila, L.Kotaniemi-Talonen, M. Leinonen [et al.] // BMJ. - 2010. - Vol. 340. - P. 1804. <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804>

15. Type - specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high - grade cervical intraepithelial neoplasia / J.Cuzick, G.Terry, L.Ho [et al.] // Br. J. Cancer. 1994. - Vol. 69. - P.167-171.

16. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes. / Springer. 3rd Edition. Nayar, Ritu; Wilbur, David C. (Eds), 2015. - p.321. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-11074-5.pdf>