

ГИСТО-ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ЖЕНЩИН

Маматова Муборак Нурпулатовна
и.о.профессора кафедры клинической
лабораторной диагностики и КЛД ФПДО
Бердиярова Шохида Шукуруллаевна,
СамГМУ, Узбекистан
Асророва Мехрубон Ахроровна,
врач лаборант

Резюме. Гисто-цитологическое исследование при предопухолевых заболеваниях и плоскоклеточном раке шейки матки считается немаловажным методом. В настоящем исследовании проведено сопоставление гистологических и цитологических картин с учетом как степени атипичности клеток, так и уровня их дифференцировки с целью изучения особенностей клеточных элементов при различных гистологических разновидностях предопухолевых поражений и рака шейки матки. На необходимость подобных сопоставлений для развития цитодиагностики указывалось ранее.

Ключевые слова: преинвазивная стадия и инвазивная стадия рака шейки матки, пролиферация, малигнизация, лейкоплакия.

Введение. Гистологически различают две его основные разновидности: аденокарцинома и плоскоклеточный рак. В настоящее время считается доказанной связь заболеваемости вирусом папилломы человека и риском развития рака шейки матки. Плоскоклеточный рак шейки матки - злокачественная опухоль из эпителиальных клеток слизистой оболочки. РШМ - один из самых частых видов онкопатологии у женщин. В структуре заболеваемости он занимает 5 место и встречается у 5,2% пациенток. В мире ежегодно отмечают рост заболеваемости, и снижение среднего возраста пациенток. Смертность от рака шейки матки стоит на 10-м месте среди всех причин смертей от онкозаболеваний и составляет 4,7%. Средний возраст обнаружения болезни - 40-60 лет, наибольшая смертность зарегистрирована среди женщин 70-74 лет [2, 10, 11]. Плоскоклеточный рак шейки матки выявляют у 80% пациенток с инвазивными формами заболевания. Особенность РШМ - длительное бессимптомное течение, из-за которого болезнь выявляют в

запущенной форме, что значительно снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз [5, 7, 9].

При цитологическом исследовании материала, полученного от больных с заболеваниями шейки матки, выделяют 5 типов цитологических картин: первый тип - без особенностей, второй - пролиферация, третий - дискариоз, четвертый - начало малигнизации пятый - рак. По существу такое деление основывается на установлении степени клеточной атипии. Вопросу же определения уровня дифференцировки клеток до сих пор не уделяли достаточного внимания [1, 4, 8]. Лишь некоторые авторы указывали на те или иные особенности клеток при ряде предопухолевых процессов и при различных гистологических формах рака шейки матки. Более широко в литературе обсуждался вопрос о возможностях цитологического метода в разграничении преинвазивной и инвазивной стадии рака шейки матки [3, 6, 8].

Цель исследования. Наиболее достоверными цитологическими признаками злокачественности являются выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, значительное увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, изменения структуры хроматина ядер и их окраски.

В настоящем исследовании проведено сопоставление гистологических и цитологических картин с учетом как степени атипии клеток, так и уровня их дифференцировки с целью изучения особенностей клеточных элементов при различных гистологических разновидностях предопухолевых поражений и рака шейки матки. На необходимость подобных сопоставлений для развития цитодиагностики указывалось ранее.

Материал и методика. Изучены гистологические и цитологические препараты, полученные от 50 больных.

У 17 женщин отмечены предопухолевые заболевания шейки матки, при этом у 9 клинически определялись эрозии, у 3 - эрозированные эктропионы, у 2 - полипы, у 1 - лейкоплакии, у 2 выявлены изменения эпителия при отсутствии клинически наблюдаемых поражений. При гистологическом исследовании эпителиального пласта выделены следующие группы: 1-я (8 наблюдений) - цервикальный эпителий обычного строения; 2-я (4) - гиперплазия «резервных» клеток; 3-я (4) - эпидермизация; 4-я (1) - гиперкератоз (лейкоплакия); 5-я (4) – дисплазия [1, 10, 11].

У 33 женщин диагностирован рак шейки матки, у 17-преинвазивный (Ca in situ) и у 16 - инвазивный, причем у 17 из 33 больных рак впервые выявлен при цитологическом исследовании.

По степени дифференцировки преинвазивные раки разделены на следующие варианты: зрелый (9 наблюдений), незрелый (4), переходный (3), смешанный (1). У 3 из 16 больных с инвазивным раком шейки матки

диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак, у 6 - неороговевающий и у 7 - низкодифференцированный рак.

Материал для цитологического исследования брали у женщин деревянным шпателем с поверхности поражения, а при отсутствии видимых изменений - из наружного маточного зева и заднего свода влагалища. Мазки окрашивали гематоксилин - эозином.

Результаты исследования. При поражениях шейки матки, поверхность которых была выстлана однослойным цервикальным эпителием обычного строения в мазках обнаруживались клетки цервикального эпителия без признаков атипии.

В группе больных, у которых при гистологическом исследовании на поверхности поражения и в криптах под слоем цервикального эпителия определялись разрастания низкодифференцированных базальных или так называемых резервных клеток, в мазках в большинстве случаев наряду с клетками цервикального эпителия обнаруживались пласты и комплексы низкодифференцированных клеток с укрупненными ядрами и скудной базофильной цитоплазмой. Лишь в 1 наблюдении в мазках найдены клетки цервикального эпителия без признаков атипии. В 3 случаях цитологические картины по степени атипии соответствовали второму типу (пролиферация) и в 2 - третьему (дискариоз). В последних 1 случаях атипия была довольно резкая; в мазках обнаружены многочисленные комплексы низкодифференцированных клеток, которые фагоцитировали лейкоциты, найдены фигуры митоза, было много двуядерных клеток.

При эпидермизации на поверхности поражения и в криптах эпителиальный пласт представлен многослойным плоским эпителием, в мазках обнаружены группы и пласты округлых или полигональных клеток с укрупненными ядрами и довольно обильной, слегка базофильной цитоплазмой, отмечены митозы и картины фагоцитоза. По степени атипии цитограммы соответствовали второму типу. При лейкоплакии шейки матки эпителиальный пласт состоял из утолщенного многослойного плоского эпителия с явлениями гиперкератоза и акантоза. В мазках преобладали поверхностные клетки с пикнотичными ядрами, без признаков атипии, а также безъядерные чешуйки.

Дисплазия характеризовалась пролиферацией клеток базального и парабазального слоев влагалищного эпителия с клеточным и ядерным полиморфизмом. При слабой дисплазии пролиферирующие гиперхромные клетки найдены в нижней трети эпителиального пласта. В мазках при этом изредка обнаруживались клетки типа парабазально - промежуточных с укрупненными ядрами и слегка базофильной цитоплазмой (цитограмма второго типа). При умеренной дисплазии пролиферирующие клетки занимали $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$

эпителиального пласта; при этом по степени атипии клеток цитограммы соответствовали второму типу. При выраженной дисплазии большая часть эпителиального пласта состояла из гиперхромных пролиферирующих клеток, среди которых встречались клетки с довольно крупными ядрами.

В мазках обнаружены группы парабазальных и промежуточных клеток с непропорционально крупными, умеренно гиперхромными ядрами и укрупненными ядрышками (цитогаммы третьего типа. Следует отметить, что при резкой атипии клеток (цитогаммы третьего типа) требуется определенный опыт для того, чтобы отличить такие клетки от элементов рака.

Наиболее достоверными цитологическими признаками злокачественности являются выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, значительное увеличение ядерно - цитоплазматического отношения, изменения структуры хроматина ядер и их окраски.

При незрелой форме преинвазивного рака почти весь эпителиальный пласт состоял из однородных мелких гиперхромных клеток типа базальных, округлых или вытянутых, ориентированных перпендикулярно к базальной мембране. В мазках обнаружены группы и небольшие комплексы мелких опухолевых клеток, округлых или удлинённых, с гиперхромными компактными ядрами и скудной базофильной цитоплазмой.

При зрелом варианте преинвазивного рака эпителиальный пласт имел большую толщину и состоял из более крупных и светлых клеток. В мазках преобладали группы и скопления довольно крупных округлых или полигональных опухолевых клеток типа парабазально - промежуточных; иногда клетки располагались концентрически, напоминая паракератотические жемчужины. При переходном варианте преинвазивного рака опухолевые клетки вблизи поверхности эпителиального пласта имели тенденцию к плоскоклеточной дифференцировке; весь же эпителиальный пласт по степени зрелости занимал как бы промежуточное положение между двумя описанными выше вариантами *Ca in situ*. В мазках обнаруживались зрелые и низкодифференцированные опухолевые клетки.

При смешанном варианте преинвазивного рака в мазках также выявляются опухолевые клетки разной степени дифференцировки.

Необходимо отметить, что при *Ca in situ* цитоморфологические признаки злокачественности выражены в меньшей степени, чем при инвазивном раке, что сказывается на особенностях цитограмм. Так, при *Ca in situ* фон мазка обычно «чистый», эритроциты и лейкоциты отсутствуют или их мало, опухолевые клетки более однородны, чем при инвазивном раке, расположены изолированно или в виде групп и скоплений, имеется много клеток с явлениями дискариоза (цитогаммы четвертого типа - начало малигнизации).

При инвазивном раке в мазках обычно видны эритроциты и лейкоциты, а также клеточный детрит, свидетельствующие о разрушении ткани, чаще встречаются группы и комплексы опухолевых клеток, нередко имеются клетки уродливой формы (цитогаммы пятого типа - рак). Эти особенности цитогамм хорошо видны в случаях преклинического рака *in situ* и далеко зашедшего инвазивного рака, тогда как при распространенном *Ca in situ* и начальном инвазивном раке разница цитогамм едва ли может быть определена. На нашем материале совпадение цитогамм, соответствующих *Ca in situ* и инвазивному раку, с гистологическим диагнозом отмечено в 25 (77,2%) из 33 случаев. Подобные результаты (от 70 до 90%) приводят и другие авторы.

При различных гистологических формах плоскоклеточного рака шейки матки в мазках также можно было видеть опухолевые клетки различной степени зрелости. При низкодифференцированном раке в мазках обнаружены преимущественно опухолевые клетки типа базальных, при неороговевающем - крупные округлые клетки с более обильной эозинофильной цитоплазмой (клетки третьего типа) при ороговевающем раке эти клетки также преобладали и лишь в некоторых случаях вместе с ними обнаруживались недифференцированные клетки, «веретеновидные» и «булавовидные» клетки.

Обсуждение. В настоящем исследовании особое внимание уделено определению степени дифференцировки эпителия. При гистологическом исследовании по этому признаку поражения шейки матки можно разделить на 3 группы: 1-я - поражения с низкой степенью дифференцировки эпителия (гиперплазия «резервных» клеток, незрелая *Ca in situ*, низкодифференцированный рак);

2-я - поражения со средней степенью дифференцировки (эпидермизация, переходная *Ca in situ*, плоскоклеточный неороговевающий рак);

3-я - поражения с высокой степенью дифференцировки (гиперкератоз, зрелая *Ca in situ*, плоскоклеточный ороговевающий рак). Нашего материала недостаточно для проведения подобного разделения при дисплазии, хотя авторы, имеющие большой материал и опыт, выделяют дисплазию низкой, средней и высокой степени дифференцировки.

При гисто-цитологических сопоставлениях на нашем материале отмечалась хорошая корреляция между наличием в мазках клеток той или иной степени дифференцировки и уровнем дифференцировки эпителиального пласта, выявляемым при гистологическом исследовании. Поэтому нам кажется, что существующую систематизацию цитологических данных, при которой выделяется 5 типов цитологических картин, можно дополнить делением каждого из этих типов на 3 подтипа в зависимости от уровня дифференцировки клеточных элементов (низкого, среднего и высокого). Резкую границу между

этиими типами и подтипами не всегда удается провести; в ряде случаев довольно трудно отнести клетки по степени их атипии и дифференцировки к той или иной группе. Тем не менее следует полагать, что при накоплении врачами - цитологами достаточного опыта и уточнении описанных выше особенностей цитологический метод может стать ценным дополнением к гистологическому исследованию биопсийного материала в определенной степени атипии и дифференцировки эпителия.

Использованные литературы:

1. Бердиярова Ш.Ш., Нажмиддинова Н.К. [Важность лабораторного анализа в ПЦР](#) // Tadqiqotlar. UZ 48 (1), С- 68-75.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология // Учебник для студентов медицинских вузов. 2-е издание. -М: Медицинское информационное агентство, 2006. - 488 с. - [ISBN 5-89481-418-9](#).
3. Маматова М.Н. Гистологическая диагностика неэффективного эритропоэза // Ж. Бухоро Т.И. Тиббиётда янги кун. 2024, 7 (69).
4. Маматова М.Н., Шайкулов Х.Ш., Исокулова М.М. Применение реакции непрямой гемагглютинации для определения антител к стафилококковому токсину // Ж. Экономика и социум. 26.07.2024.
5. Мамедова Л.Т. Факторы прогноза и отдаленные результаты лечений рака шейки матки // Вестн. РОНЦ им. Н. Блохина РАМН. 2002, №2.
6. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Морхов К.Ю. Современные представления о лечении рака тела матки // Сибирский онкологический журнал. 2007. Источник: cyberleninka.ru.
7. Козаченко В. П. Клиническая онкогинекология: руководство // 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: БИНОМ, 2016.
8. Руководство по ранней диагностике рака [Guide to cancer early diagnosis] // Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilina E.S., Kuzina T.V. The effectiveness of rehabilitation measures after destructive methods of scratching in patients with cervical pathology associated with human papillomavirus infection // Obstetrics and gynecology. 2012, No. 2. P- 86-89.
10. International Conference on Advance Research in Humanities, Applied Sciences and Education Hosted from New York, USA <https://conferencea.org> October, 28th 2023, 34.
11. Machida H., Blake E.A., Eckhardt S.E. et al., Trends in single women with malignancy of the uterine cervix in United States. // J. Gynecol Oncol. 2018 Mar; 29(2): e24. doi: 10.3802/jgo.2018.29. e24. Epub 2017 Dec 27.