

УДК 618.147:612.086.2

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Ф.И. Иманказиева, Д.А. Умарбаева, В.Б. Ашырбекова

Рассматриваются некоторые методы диагностики патологии шейки матки.

Ключевые слова: шейка матки; мазок; цитология; кольпоскопия; дисплазия.

SOME QUESTIONS OF DIAGNOSIS IN PATHOLOGY UTERUS NECKS

F.I. Imankazieva, D.A. Umarbaeva, V.B. Ashirbekova

The article regards some methods of diagnosis in the pathology uterus necks.

Keywords: cervix; smear; cytology; colposcopy; dysplasia.

Методы диагностики патологических состояний шейки матки (ШМ) достаточно хорошо известны. Однако до настоящего времени на практике они используются недостаточно, непоследовательно.

Обследование начинается с оценки жалоб, тщательного сбора анамнеза, общего физикального обследования, исследования с помощью зеркал, цитологии мазков, кольпоскопии, бимануального гинекологического исследования, анализа влагалищных мазков на флору и урогенитальную инфекцию. Больные с фоновыми заболеваниями ШМ редко предъявляют жалобы. Лишь при наличии сопутствующих воспалительных процессов матки, ее придатков, влагалища могут быть жалобы на боли, бели.

Для дисплазии и начальных форм рака ШМ характерны водянистые обильные бели и атипичные кровянистые выделения, которые возникают вследствие функциональной и морфологической неполноценности подэпителиальных лимфатических и кровеносных сосудов. В практической гинекологии любые кровянистые выделения вне менструального цикла следует рассматривать как симптом, подозрительный на наличие предрака и рака ШМ.

При изучении анамнеза пациентки условно можно выделить группу риска по развитию рака ШМ, включающую женщин с травмой ШМ в родах, во время аборт, с рецидивом заболеваний ШМ, деформацией и рубцовыми изменениями, начавших раннюю половую жизнь (16–17 лет),

часто меняющих половых партнеров, длительно курящих; с заболеваниями, сопровождающимися гормональными нарушениями (полип, нарушение менструального цикла, эндометриоз и др.).

Доступным и достаточно информативным методом остается гинекологическое исследование. Осмотр ШМ с помощью гинекологических зеркал позволяет определить величину, форму ШМ, форму наружного зева, его деформацию, старые разрывы, различные патологические состояния слизистой оболочки шейки и нижней трети цервикального канала, но не позволяет диагностировать более выраженные патологические процессы и осмотреть цервикальный канал.

Проба Шиллера подразумевает окраску влагалищной порции ШМ (и сводов влагалища) йодсодержащими препаратами (раствор Люголя). Здоровые участки МПЭ окрашиваются в бурый цвет (йодпозитивно) из-за накопленного гликогена промежуточных клеток, в йоднегативных зонах эпителий, оставшийся неокрашенным, имеет патологические изменения. При гипоэстрогении и в постменопаузе – истонченный плоский эпителий, обедненный гликогеном. Йодсодержащими веществами не окрашивается.

Кольпоскопия – осмотр ШМ с увеличением в десятки раз при помощи кольпоскопа. Кольпоскопия может быть простой (обзорная кольпоскопия) и расширенной (с использованием дополнительных тестов и красителей). Обработка ШМ 3%-ным раствором уксусной кислоты позволяет оценить особенности кровоснабжения патологиче-

ских участков. В норме сосуды подлежащей стромы реагируют на воздействие уксусной кислоты спазмом и запусевают, временно исчезая из поля зрения исследователя. Патологически расширенные сосуды с морфологически измененной стенкой (отсутствие гладкомышечных элементов, коллагеновых, эластических волокон) остаются зиять и выглядят кровенаполненными. Ацетоуксусный тест позволяет оценить состояние эпителия, который набухает и становится непрозрачным, приобретая беловатую окраску из-за коагуляции белков кислотой. Чем гуще белое прокрашивание пятен на ШМ, тем более выражены повреждения эпителия.

Микрскопия – осмотр ШМ с оптической системой, дающей увеличение в сотни раз и позволяющей оценить морфологию клетки. Этот метод иногда называют “прижизненным гистологическим исследованием”.

Цервикоскопия – осмотр цервикального канала с использованием волоконной оптики (гистероскоп), в большинстве случаев сочетается с выскабливанием слизистой цервикального канала.

Окончательный диагноз позволяют установить морфологические методы исследования. Однако прибегать к ним, применяя прицельную ножевую биопсию ШМ, целесообразно лишь при невозможности уточнить диагноз в процессе комплексного обследования пациентки (кольпоскопия, цитология, эхография).

На современном этапе при определении этиологии патологических изменений ШМ можно идентифицировать вирусы и инфекционные агенты с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наиболее важно определение вируса папилломы человека, а при необходимости – его серотипирование.

Дополнительным методом при обследовании больных с патологией ШМ может быть УЗИ, которое позволяет оценить толщину и структуру слизистой цервикального канала, выявить включения, патогномоничные для полипа ШМ. Помимо этого, дополнительную информацию о размерах, структуре ШМ, особенностях кровоснабжения (при цифровом доплеровском картировании и пульсовой доплерометрии), состоянии параметрия, а иногда и тазовых лимфатических узлов дает эхография. В онкогинекологии при раке ШМ для уточнения стадии процесса используют МРТ, КТ, ангио- и лимфографию.

В настоящее время, благодаря высокой достоверности, цитологический метод исследования в диагностике воспалительных заболеваний, предраковых состояний и раковых поражений считается одним из основных. Следует отметить достоин-

ства цитологического метода исследования – это безболезненность, возможность контролирования эффективности терапии в динамике, многократно исследования в условиях поликлиники, диагностики ранней стадии рака ШМ, он не требует дорогого оборудования. Но не всегда цитологическое исследование при инфильтративном росте рака ШМ может выявить раннюю стадию.

Дисплазии и начальные формы рака ШМ начинаются с функциональных нарушений, которые при осмотре невооруженным взглядом не определяются, поэтому на первом этапе очень важно проведение цитологического скрининга, использование кольпоскопического метода исследования. По данным литературы [1, 2], цитологический метод позволяет выявить опухолевые изменения на ШМ в 94,5 % случаев. Эффективность метода зависит от правильности взятия клеточного материала, а также приготовления мазков. Забор мазков для цитологии проводится до бимануального исследования и кольпоскопии с проведением пробы с уксусной кислотой и пробы Шиллера. Взятие таких мазков целесообразно во вторую фазу репродуктивного цикла сухими стерильными инструментами. Качество цитологических мазков снижается после спринцевания, введения во влагалище медикаментов и в том случае, когда после полового акта прошло менее одних суток [3].

Мазки надо брать с трех участков: с экзоцервикса, с участка на границе многослойного плоского эпителия (МПЭ) и цилиндрического эпителия цервикальной зоны и из нижней трети эндоцервикса. Для взятия мазка используются специальные щетки, тонкие шпатели, ложечки Фолькмана, желобчатый зонд и другие, специально разработанные инструменты. Вначале следует удалить слизь с ШМ, а затем произвести легкий “соскоб” специальной щеточкой или тонким шпателем с границы двух эпителиев и из нижней трети эндоцервикса. При патологических изменениях ШМ цитологические мазки берут под контролем кольпоскопа [4]. Если в мазке преобладает бактериальная флора, то выявление атипичных клеток затрудняется. Поэтому на первом этапе первичного обследования необходима санация влагалища. Если обнаруживается воспаление, цитологическое исследование повторяют.

Мазки окрашиваются различными способами: по Романовскому – Гимзе, Лейшману, Папангейму и др. Однако наиболее часто используется метод окраски по Папаниколу после фиксации мазка в спиртсодержащей среде. При этом интервал времени между фиксацией и окраской материала должен быть минимальным – это исключает обезвоживание клеток и неадекватную реакцию на красители.

Следует отметить, что правильная интерпретация патологических изменений возможна при знании структурных особенностей слизистой оболочки ШМ в различные возрастные периоды и при патологии [5].

Анатомически ШМ делится на влагалищную (*pars vaginalis*, экзоцервикс) и надвлагалищную (*pars supravaginalis*, эндоцервикс) части [6]. Эндоцервикс начинается от внутреннего зева и заканчивается на уровне наружного зева, выстлан однослойным высоким цилиндрическим эпителием. Основная функция цилиндрического эпителия – секреторная. Влагалищная часть ШМ покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), который выполняет защитную функцию в связи с присутствием кератина в клетках. Наличие в клетках МПЭ гликогена обеспечивает их участие в повышении местного иммунитета [7, 8].

МПЭ состоит из 4-х последовательных рядов:

- 1) базальный;
- 2) парабазальный;
- 3) промежуточный;
- 4) поверхностный.

Базальный слой имеет один ряд эпителиальных клеток с базофильным большим ядром, богатым хроматином. Эти клетки отделяют МПЭ от соединительной ткани, обеспечивают рост и регенерацию МПЭ. *Парабазальные* клетки – это крупные клетки с базофильной цитоплазмой. Они также участвуют в дифференцировке МПЭ, состоят из 2–3-х слоев. *Промежуточный* слой состоит из 6–12 слоев. Клетки имеют небольшие ядра, в цитоплазме содержат гликоген. Самый *поверхностный (ороговевающий)* слой имеет 2–3 слоя. Клетки большие, ядра маленькие (пикнотические), цитоплазма богата гликогеном, кроме этого, они легко подвергаются слущиванию. Область перехода между МПЭ экзоцервикса с высоким цилиндрическим эпителием эндоцервикса, называется “зоной трансформации”. В этой зоне под высоким цилиндрическим эпителием располагаются резервные клетки, которые могут давать рост как цилиндрическому, так и МПЭ, в последнем случае говорят о неяркой метаплазии [9].

Граница между высоким цилиндрическим эпителием и МПЭ не всегда совпадает с наружным зевом. Она может располагаться на экзо- или эндоцервиксе, что связано с возрастом, гормональными особенностями или влиянием других факторов. На стыке этих двух эпителиев часто локализуется рак ШМ. Граница между МПЭ и цилиндрическим эпителием находится у недоношенных новорожденных за пределами наружного зева, у доношенных и у детей до 8–11 лет – внутри цервикального

канала. В период полового созревания граница смещается наружу. В репродуктивном возрасте у здоровых женщин граница между цилиндрическим эпителием и МПЭ расположена на уровне наружного зева, в период менопаузы в 80–90 % случаев смещается в нижнюю треть цервикального канала [10]. В связи с изменениями расположения границы между цилиндрическим и МПЭ, а также возрастными изменениями последнего, патологические процессы в области ШМ также имеют возрастные особенности: у девочек – склонность к распространенности воспалительного процесса (вульвовагиниты); у женщин репродуктивного возраста – ограничение воспалительного процесса (эндоцервициты), воспалительно-пролиферативные изменения, локализация рака на экзоцервиксе; у женщин в менопаузе – атрофически дегенеративные изменения экзоцервикса, локализация рака на эндоцервиксе.

Цитологический скрининг – важнейшее условие раннего выявления рака ШМ. Результат цитологического исследования мазков-отпечатков обычно представляет собой описание клеточного состава. В мире широко используются две классификации цитологических результатов исследования – по Папаниколау (1963 г.) и Bethesda System (1988 г.).

Классификация по Папаниколау (Pap – smear test) включает 5 основных классов:

1-й класс – атипических клеток нет. Нормальная цитологическая картина.

2-й класс – изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом во влагалище и/или ШМ.

3-й класс – имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер. Окончательный диагноз установить не удастся. Требуется повторение цитологического или гистологического исследования для изучения патологически измененной ткани или органа.

4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с явными признаками злокачественности: увеличение массы ядер, аномальная цитоплазма, измененные ядра, хромативные аберрации.

5-й класс – в мазке имеется большое число раковых клеток.

Классификация Bethesda System основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (*squamous intraepithelium lesion-sil*). Цитологически выделяют две степени указанного повреждения эпителия – низкую и высокую. Низкая степень L-SIL встречается при инфицировании любым серотипом HPV-инфекции и гистологически подтвержденной слабой сте-

Таблица 1 – Последовательность действий при аномальных результатах цитологического исследования по классификации *Bethesda System*

Результат	Значение	Последовательность действий
ASCUS	Не норма, но и не атипия	Новый Pap-test через 6 мес., или анализ на ВПЧ, или кольпоскопия
ASC-H	Не норма, но некоторые признаки атипии	Кольпоскопия с вероятной биопсией
L-SIL	Атипия, означающая низкий уровень поражения	Новый Pap-test через 4 или 6 мес., или кольпоскопия с биопсией
H-SIL	Атипия, означающая возможность наличия высокого уровня поражения	Кольпоскопия с биопсией

пени дисплазией (CIN I). Высокая степень H-SIL наблюдается при умеренной и тяжелой степенях дисплазии (CIN II–III) и инфицировании HPV-серотипами 16, 18, 31, 33. Цитологическая классификация *Bethesda System* предполагает оценку качества мазка, его категории, диагностическое описание (таблица 1).

Как известно, в качестве предраковых состояний ШМ рассматриваются диспластические изменения эпителия [11]. Цитологически обнаруживаются клетки с дискариозом в шеечных мазках. В зависимости от выраженности изменения ядерно-цитоплазматического соотношения и других структурных особенностей (форма, ядра, содержание и распределение хроматина, включения в цитоплазме) различают 3 степени дискариоза – легкую, умеренную и тяжелую.

Считается, что клеточные элементы с легким и умеренным дискариозом свойственны легкой и умеренной дисплазии, с тяжелым дискариозом – тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме. Основой цитологической диагностики преинвазивной карциномы служит сочетание характерного фона дисплазии и лимфоидной инфильтрации с двумя видами атипических клеток плоского эпителия, встречающихся в различных сочетаниях. Определяются округлые клетки среднего и крупного размера базального и парабазального типа. Изменения в клетках характеризуются неравномерным увеличением ядра, усилением его окрашивания, изменением формы, неправильностью границ и неравномерностью окрашивания хроматина. Изменения в ядрышках состоят в увеличении их числа и размеров, изменении формы. В цитоплазме клеток определяется множество вакуолей. Встречаются гигантские клетки с дегенеративными изменениями. При преинвазивной карциноме в мазках наблюдается полиморфизм эпителиальных клеток, встречаются многоядерные клетки с ядрами интенсивной окраски, отдельные клетки

нормального эпителия. Другими словами, большое скопление клеток с выраженными признаками дискариоза и небольшие скопления клеток с признаками атипии в мазке позволяют заподозрить преинвазивный рак.

При раке ШМ приблизительно в 95 % случаев обнаруживается ДНК ВПЧ [12–15], для идентификации ДНК которого используются иммунологические методы, а также молекулярная биология. Эти методы трудоемкие и дорогостоящие, в отличие от цитологического, являющегося не только доступным, но и информативным. В мазках, взятых с участка поражения, определяются койлоциты и дискератоциты. Койлоциты – это клетки МПЭ промежуточного и поверхностного типов. Они имеют одно или несколько гиперхромных увеличенных ядер неправильной формы. Вокруг ядра в цитоплазме имеется оптическая светлая зона с неровными контурами, цитоплазма сохранена лишь в виде узкого ободка по периферии клетки. Подобные клетки ассоциируются с остроконечными кондиломами, легкой дисплазией (CIN I, L-SIL). При тяжелой дисплазии (CIN III, H-SIL) в шеечных мазках определяются дискариоз и клеточные элементы с укрупненным ядром неправильной формы, нечеткой структурой хроматина и небольшой прозрачной зоной просветления вокруг ядра. Другой характерный признак ВПЧ – наличие дискератоцитов – мелких поверхностных клеток МПЭ с пикнотическими гиперхромными ядрами и эозинофильной цитоплазмой, которые, как правило, располагаются комплексами. При обнаружении в шеечном мазке большого количества ороговевающих безъядерных клеток МПЭ, лежащих группами или изолированно, можно думать о лейкоплакии. Изредка в отдельных ороговевающих клетках обнаруживаются границы кератогиалина.

Лейкоплакия простая – это патологический процесс, связанный с орогованием МПЭ с незна-

чительным акантозом разной степени выраженности гипер- и паракератозом. При лейкоплакии с атипией на фоне ороговевающих безъядерных клеток обнаруживаются клетки промежуточных, базально-парабазальных слоев с признаками ороговения и дискариоза. В мазке могут находиться лишь клетки поверхностного ороговевающего слоя и отсутствовать клеточные элементы с атипией, которые располагаются в нижних слоях МПЭ. В связи с этим при обнаружении лейкоплакии для уточнения формы лейкоплакии необходима прицельная биопсия.

Цитологические особенности мазков при инфекционных поражениях ШМ зависят от вида возбудителя и длительности воспалительного процесса. При неспецифическом воспалении в мазке имеются многочисленные полиморфные лейкоциты, гистиоциты, присутствуют плазматические клетки.

Для *хламидиоза* характерны дегенеративные изменения клеток эпителия, образование в цитоплазме вакуолей с последующей фрагментацией оболочки клеток и затем их лизосом [16]. В мазках, окрашенных по Папаниколау, иногда обнаруживают инфицированные клетки больших размеров, часто многоядерные. Включения выглядят в виде округло-серповидных образований вблизи ядра клетки и содержат хламидии. При *цитомегалии* клетки увеличены в размерах, имеют одно большое ядро и скудную полоску темной цитоплазмы с характерными внутриядерными и цитоплазматическими включениями [17]. Обычно ядрышко красного цвета, большое, диаметр его равен половине основного ядра. Выявление *вируса простого герпеса* затруднено тем, что он часто находится в ассоциации с другими микроорганизмами [18, 19]. Материал следует брать или непосредственно из пузырьков герпетического поражения, или со дна образовавшейся язвы. Цитологическая картина при герпетическом поражении включает 3 стадии изменения клеток:

I стадия. Глубки хроматина и четкая вакуолизация ядра. Иногда возникают затруднения при дифференциации с дегенеративным процессом в клетках.

II стадия. Хроматин более светлый (“стеклянный” вид ядра) за счет нарастания количества вирусного генетического материала и набухания ядра. Повышаются плотность и базофилия цитоплазмы.

III стадия. Ацидофильные включения в ядре, окруженные светлой зоной. Эти включения названы “могильными камнями”, так как они являются предвестниками гибели клетки.

Во II и III стадиях могут обнаруживаться многочисленные, многоядерные, гигантские клетки. Они могут содержать 20 и более ядер, лежащих рядом, но не перекрывающих друг друга (в отличие от многоядерных клеток эндоцервикса или гистиоцитов). Эти клетки считаются характерными для герпетической инфекции.

Таким образом,

А. На основании анализа результатов первичного обследования можно выделить группы женщин:

1-я – практически здоровые;

2-я – группа женщин с инвазивным раком, которые направляются в профильное учреждение;

3-я – группа женщин с патологией шейки матки, которым необходимо дальнейшее лечение и наблюдение в условиях специализированного приема.

Б. Углубленное исследование необходимо проводить третьей группе женщин.

В. Состав клеточных элементов цитологического препарата позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных и неопухолевых процессов.

Г. Эффективность цитологического метода в значительной степени зависит от правильности взятия клеточного материала и приготовления мазков.

Литература

1. Прилепская В.Н. Цитологический метод исследования в диагностике гинекологических заболеваний / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 6. С. 14–16.
2. Прилепская В.Н. Практическая гинекология / В.Н. Прилепская. М., 2003. 350 с.
3. Прилепская В.Н. Лечение фоновых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин / В.Н. Прилепская, М.Н. Костоева, Н.М. Назарова // *Акушерство и гинекология*. 1992. Т. 12. № 8. С. 53–56.
4. Василевская Л.Н. Кольпоскопия / Л.Н. Василевская. М.: Медицина, 1986. 160 с.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин. М.: Изд-во ООО “Миа”. 2009. 696 с.
6. Лихачев В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: руководство для врачей / В.К. Лихачев. М.: Изд-во ООО “Миа”, 2013. 840 с.
7. Прилепская В.Н. Генитальные инфекции и патология шейки матки / В.Н. Прилепская. Омск, 2004. 124 с.

8. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки (клинические лекции) / В.Н. Прилепская. М., 1997. 88 с.
9. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки / В.И. Краснопольский. М., 1997. 272 с.
10. Уилсон П. Гинекологические заболевания (иллюстрированный справочник) / П. Уилсон; под ред. проф. В.Н. Прилепской; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 303 с.
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
12. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация диагностики и профилактики онкогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Евстигнеева. М., 2007.
13. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки / Н.Н. Мазуренко // Современная онкология. 2003. № 1. С. 7–10.
14. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. М., 2005. С. 39–46.
15. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence / N. Munoz // J. Clin. Virol. 2000. Vol. 19. P. 1–90.
16. Медведев Б.И. Особенности местного иммунитета при ассоциированных с хламидиями хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин / Б.И. Медведев, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков // Микробиология. 2000. № 2. С. 89–92.
17. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е.А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. № 5. С. 20–22.
18. Koffa M., Koumantakis E., Ergazaki M. Association of herpesvirus infection with the development of genital cancer // J. Cancer. 63 (1). P. 58–62.
19. Shuka A., Das K. Mathur. Herpes simplex virus 2 in carcinoma cervix: a controlled serological study // J. Obstet. and Gynecology. 1984. Vol. 34. № 2. P. 315–318.