

## ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

*Г.А. Сумцов, канд. мед. наук, доцент;*

*Д.Г. Сумцов, канд. мед. наук, ассистент;*

*Е.А. Тилакова\*, магистр, врач-цитолог,*

*Медицинский институт Сумского государственного университета,  
г. Сумы;*

*\*Сумской областной клинической онкологической диспансер, г. Сумы*

*З метою отримання повноцінного матеріалу для цитологічного дослідження запропоновано внутрішньом'язове введення хімотрипсину. Проведено цитологічне обстеження 82 жінок з патологічними виділеннями із статевих шляхів до та після введення хімотрипсину. Виявленість пухлинних клітин підвищилася з 28 до 68%.*

**Ключові слова:** цитологічне дослідження, хімотрипсин, пухлинні клітини.

*С целью получения полноценного материала для цитологического исследования предложено внутримышечное введение химотрипсина. Проведено цитологическое обследование 82 женщин с патологическими выделениями из половых путей до и после введения химотрипсина. Выявляемость опухолевых клеток повысилась с 28 до 68%.*

**Ключевые слова:** цитологическое исследование, химотрипсин, опухолевые клетки.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных проблем современной клинической онкологии вопросы ранней диагностики злокачественных опухолей остаются весьма актуальными [1,2,3]. Реализация стремления выявить ранние формы рака возможна только путем активного поиска и внедрения новых методов диагностики [4,5]. Из ряда разнообразных диагностических методик самыми доказательными остаются морфологические. Прижизненное получение клеточного материала и его морфологическое исследование являются самыми достоверными диагностическими методами в онкологии [6,7, 9].

После исследований Рараницолау G.N. and. Traut H.F. (1943) и Альтгаузена А.Я. (1941) началось внедрение цитологической диагностики в онкологии, так как она позволяет:

- распознать рак в начальной (преклинической) стадии;
- доступно, безболезненно и безопасно получить материал;
- неоднократно исследовать в динамике очаг поражения;
- изучать клетки в разных положениях и проекциях, разными методами микроскопии;
- быстро поставить диагноз;
- применить цитохимические реакции;
- получить результаты диагностики, близкие к результатам гистологического исследования;
- применить при массовых обследованиях населения;
- осуществлять контроль эффективности консервативного и хирургического лечения.

Во время микроскопии препаратов учитывают 3 главных цитоморфологических критерия:

- клеточный (форма и размер клеток, ядер, ядрышек, ядерно-цитоплазматический и ядрышко-ядерный индексы, окраску, целостность ядра и цитоплазмы);

– структурный (размещение клеток обособленное или в виде пластов и структур, которые напоминают железы, папиллярные тяжи, колбочки, пучки);

– фон цитологического препарата.

Морфологические признаки малигнизации клеток, хотя и неспецифические, но отличаются от признаков их нормальных прототипов и других клеток неопухолевого характера. Благодаря вышеизложенному, методика получила мировое признание, а такой её раздел, как эксфолиативная цитология, стал основой скрининга опухолей и предопухолевых заболеваний женской половой сферы.

Эксфолиативная цитология основана на общем свойстве эпителиальных, особенно опухолевых, клеток постоянно отторгаться с поверхности ткани. Но опухолевая ткань часто покрыта некротическим налетом, фибринозными наслоениями или слизью, что тормозит выделение отторгнувшихся клеток и затрудняет их поиск. По мнению Мельник А.Н. [5], цитологическое исследование считается полноценным, если материал получен в достаточном количестве. Однако при ранних формах рака взятие полноценного материала без вспомогательных приборов и методик не всегда возможно. По этим причинам поиск и изучение новых методик остаются актуальными.

С целью получения полноценного материала для цитологического исследования нами предложено внутримышечное введение 10 мг химотрипсина за сутки до забора материала. Применение основано на характерной способности химотрипсина расщеплять некротизированные ткани и фибринозные наслоения, разжижать вязкие секреты и улучшать их отделение, не оказывая действия на жизнеспособные клетки, вследствие наличия в них специфических антиферментов [8].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изыскать возможности улучшения качества и информативности собираемого материала для цитологической диагностики без применения инвазивных методов в случаях, когда источник патологических выделений остается неясным или недоступным.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 82 больные в возрасте от 41 до 79 лет, у которых отмечались патологические выделения из половых путей (серозные, серозно-кровянистые, серозно-гнойные), а после гинекологического осмотра с взятием мазков на клетки злокачественного новообразования источник и причина патологических выделений часто оставались не ясными, так как препараты были недостаточно информативными. В таких случаях мы делали внутримышечное введение 10 мг химотрипсина, а через сутки проводили повторный забор материала тем же методом (влагалищные мазки, мазки из цервикального канала или аспирация содержимого полости матки). Химотрипсин вводили и больным с положительными находками с целью сравнения информативности получаемых мазков. Материал наносили на предметные стекла и высушивали, предварительная фиксация не проводилась. Окраска производилась по методу Папенгейма.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам применения химотрипсина 82 обследованные разделены на 3 группы: I группу составили больные со злокачественными опухолями (54); II – с доброкачественными опухолями и заболеваниями (24); III – практически здоровые женщины (4). Все клинические диагнозы подтверждены гистологически, так как 70 больным произведено хирургическое лечение, 68 – раздельное диагностическое

выскабливание полости матки. Кроме того, у 12 женщин применены рентгеноконтрастные методы диагностики и у 19 – аспирация содержимого полости матки. Дополнительные методы исследования с целью уточнения локализации поражения часто проводились на основании характера клеток, описанного цитологом. Результаты цитологического обследования 82 больных до и после введения химотрипсина представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительные результаты эксфолиативной цитологии

Клинико-морфологические диагнозы	Результаты обследования до химотрипсина			Результаты обследования после химотрипсина		
	Положит. n, % ±m	Подозр. n, % ±m	Отрицат. n, % ±m	Положит. n, % ±m	Подозр. n, % ±m	Отрицат. n, % ±m
Злокачественные опухоли (54)	15 (28±6)	10 (18±5)	29 (54±7)	37 (68±6)	4 (7±4)	13 (24±6)
Доброкачественные заболевания (24)	-	4	20	-	2	22
Практически здоровые (4)	-	-	4	-	-	4
Всего больных (82)	15	14	53	37	6	39

Из таблицы 1 видно, что после применения химотрипсина число положительных находок увеличилось с 28 до 68 %, в основном за счет сомнительных и отрицательных исследований, когда достаточно информативный клеточный материал не был получен.

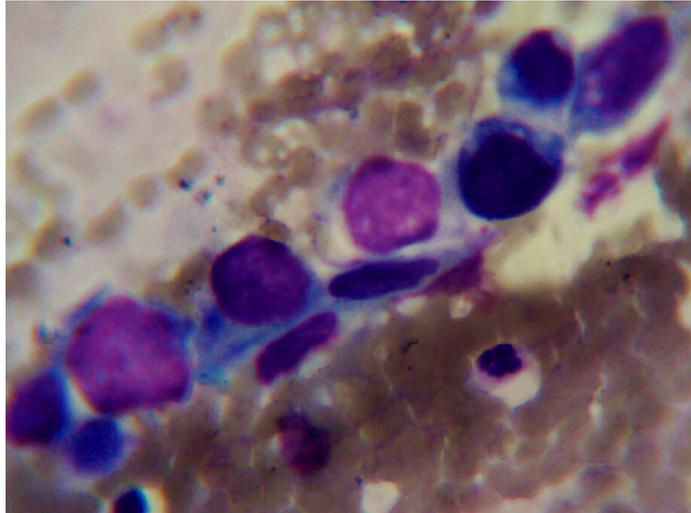
Таким образом, на фоне химотрипсина значительно увеличиваются количество клеточного материала и его информативность. Следует полагать, что это результат воздействия препарата на некротические ткани и фибриновые наложения в очаге поражения, которые до этого торმოзили выделение отторгнувшихся клеток опухоли. В связи с этим возникает вопрос, не вызывает ли химотрипсин деструкцию или другие изменения в отторгнувшихся клетках. На этот вопрос следует ответить отрицательно, что подтверждается приведенными далее наблюдениями.

Плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки (рис. 1).

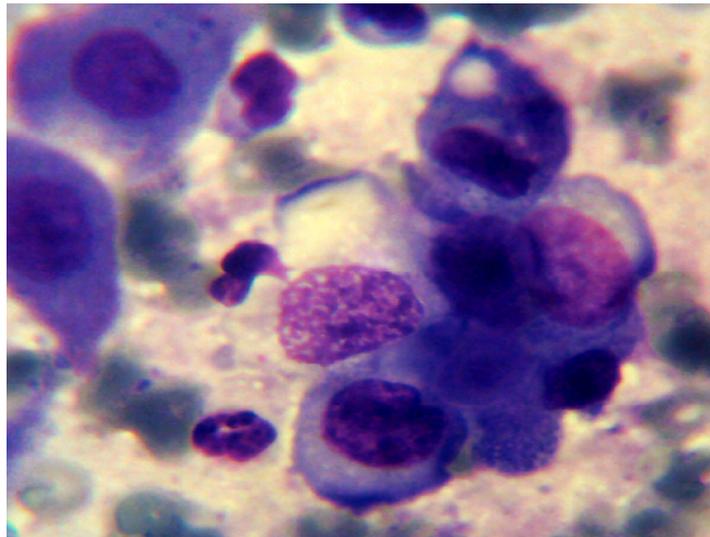
В препарате клетки крупные разнообразные по форме (округлые, овальные, полигональные, веретенообразные). Ядра большие в центре клеток, имеют округлую или овальную форму. Хроматин крупноглыбчатый гиперхромный. Ядрышек не видно. Цитоплазма клеток густая, окрашена в серо-голубой тон, в отдельных клетках прозрачная, стекловидная. Контур её неровный, фестончатый. Ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра.

Плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки (рис. 2).

В препарате клетки разнообразные по форме (округлые, овальные, полигональные) с ровными контурами. Ядра крупные, расположены в центре клеток. Имеют округлую, овальную, бобовидную, треугольную форму. Хроматин мелкоглыбчатый, но иногда наблюдается грубая зернистость с гиперхромной окраской. Ядрышка полиморфные – 1-3. Цитоплазма клеток незначительная, иногда густая, окрашена в серо-голубой цвет с неровными, фестончатыми краями. Ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра.

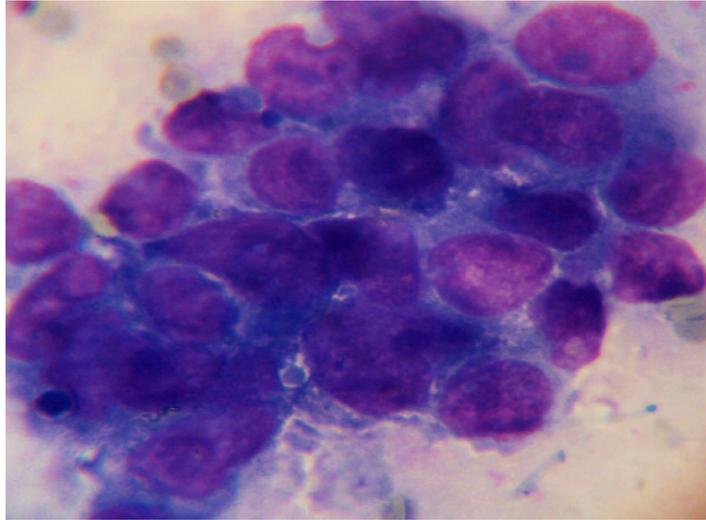


*Рисунок 1 - Влагалищный мазок.  
Плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки.  
Окраска по Папенгейму,  $\times 400$*

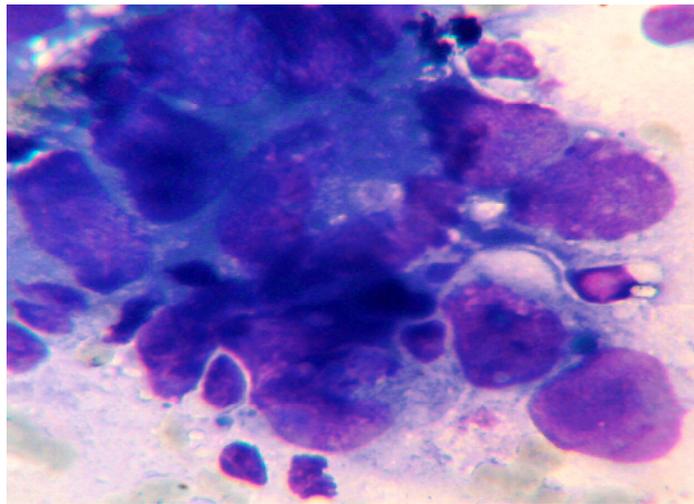


*Рисунок 2 - Влагалищный мазок.  
Плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки.  
Окраска по Папенгейму,  $\times 1000$  под иммерсией*

**Железистый рак шейки матки** (рис. 3). Клетки опухоли размещаются в виде железистых комплексов, с четкими контурами, разнообразные по форме (округлые, овальные, полигональные). Ядра крупные, размещены эксцентрично. Имеют округлую, овальную форму. Хроматин крупноглыбчатый, распределен неравномерно с гиперхромной окраской. Ядрышки полиморфные – 1-3. Цитоплазма клеток густая, окрашенная в голубой тон, иногда наблюдается слабо-розовая зернистость. Контур цитоплазмы неровный, фестончатый, в ней наблюдается слизь. Ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра.



*Рисунок 3 - Влагилицный мазок. Железистый рак шейки матки .  
Окраска по Папенгейму, ×400*



*Рисунок 4 - Аспират из полости матки. Рак тела матки.  
Окраска по Папенгейму, ×1000 под иммерсией*

**Рак тела матки** (рис. 4). Клетки опухоли размещаются в виде железистых комплексов, с четкими контурами, разнообразные по форме (округлые, овальные, полигональные), ядра крупные, расположены эксцентрично. Они имеют округлую, овальную, вытянутые формы и неровные контуры. Хроматин нежный, распределен равномерно. Окраска гиперхромная, но менее интенсивная, чем при плоскоклеточном раке. Ядрышки полиморфные – 1-3. Цитоплазма клеток базофильная, содержит мелкие или большие вакуоли. Контур цитоплазмы неровный. Ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра.

Во всех продемонстрированных наблюдениях видна типичная цитологическая картина мазков при различных гистологических структурах злокачественных опухолей. Каких-либо деструктивных изменений в клеточном материале не выявлено. Немаловажно, что из 24 обследованных с доброкачественными заболеваниями и 4 практически здоровых женщин не было ложноположительных заключений. Лишь в

двух случаях высказано подозрение на вероятность малигнизации, что скорее всего, было связано с воспалительными наслоениями.

Следует подчеркнуть, что среди 54 больных I группы со злокачественными опухолями визуальные формы рака, т.е. легко доступные для диагностики (шейка матки), были только у 6. Из них рак «in situ» и микрокарцинома, которые не были диагностированы стандартными влагалищными мазками [10,11]. У остальных обследованных этой группы – заболевания редко диагностируемые при цитологическом скрининге, такие, как рак тела матки, рак маточной трубы и практически не диагностируемые путем влагалищных мазков раки яичников (2) и метастаз Крукенберга (1). Это одна из основных причин более 30% отрицательных результатов исследования.

## ВЫВОДЫ

Предложенная методика не представляет большой сложности, не требует значительных материальных затрат, а результаты проведенного исследования показывают, что имеется реальная возможность улучшить цитологическую диагностику злокачественных опухолей женской половой сферы.

## SUMMARY

### POSSIBILITIES OF IMPROVEMENT OF CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS IN ONCOGINECOLOGY

**G.A. Sumtsov, G.A. Sumtsov, E.A. Timakova\***,  
Medical Institute of Sumy State University:  
\*Sumy Oblast Oncologic Dispensary

*In order to obtain the full material for cytological analysis the authors suggested intramuscular injection of chymotrypsin. A cytological survey of 82 women with pathologic discharge from the genital tracts before and after chemotrypsin. Detection of tumor cells increased from 28 to 68%/*

**Key words:** cytology, chemotrypsin, tumor cells.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болгова Л.С. Значення цитологічного методу діагностики в практиці охорони здоров'я / Болгова Л.С., В.М. Рибка, З.М. Митник // Лікарська справа. – 2007. - №3. - С.77-80.
2. Туганова Т.Н. и соавт. Причины цитологических расхождений в определении степени дисплазии эпителия шейки матки // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009, - №2. - С.46-50.
3. Шувалова И.В. Цитологические исследования при профилактических гинекологических осмотрах / И.В. Шувалова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - №10. – С.47-50.
4. Мандельштам В.А. Цитологическая диагностика рака женских половых органов / В.А. Мандельштам, Е.А. Свиндлер. – М.: Медицина, 1996. – 163 с.
5. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей / А.Н. Мельник. – Киев: Здоровье, 1983. – 240 с.
6. Винницкая В.К. и соавт. Онкологическая гинекология. - К.: Здоров'я, 1983. – 248 с.
7. Ильницкий А.П. Профилактика и скрининг злокачественных опухолей женских половых органов. Лекции по онкогинекологии / А.П. Ильницкий. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 180 с.
8. Компендиум. том II. / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2006. – Т. II. – С.323-324.
9. Sudha R. Kini Color Atlas of differential Diagnosis in Exfoliative and Aspiration cytopatology, 1999. - 240 p.
10. Ruba S. Adenocarcinoma “in situ” of the uterine cervix. Screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears / Ruba S., Schoolland M., Allpress S., Sterrett G. // Cacer (Cancer cytopatolog). – 2004. – Vol.102. – P. 208-287.
11. Nasser S.M. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion / Nasser S.M., Cibas E.S., Crum C. et al. // Cancer (Philad.). – 2003. – Vol. 99. – P.272-276.

*Поступила в редакцию 2 июня 2010 г.*