

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 атипических 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 непрямо́й 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.