

Л.С. Болгова¹
Т.Н. Туганова¹
Ю.И. Михайлович¹
М.М. Оношко²

¹Национальный институт
рака МЗ Украины

²Киевская городская
клиническая больница № 10,
Киев, Украина

Ключевые слова:
цитологический скрининг, рак
шейки матки, фундаментальное
обоснование.

ФУНДАМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В статье представлены результаты многочисленных цитологических исследований в сопоставлении с гистологическими данными у пациентов с предраковыми и раковыми заболеваниями шейки матки, проведенных украинскими учеными. Полученные результаты показали, что метод цитологической диагностики отображает суть гистологических изменений в тканях шейки матки, позволяет установить гистологический тип новообразования и является достоверным диагностическим способом. Противораковый комитет Министерства здравоохранения Украины в 1948 г. признал метод цитологической диагностики перспективным, было принято решение рекомендовать его для научной разработки и внедрения в медицинскую практику Украины. На состоявшейся проблемной республиканской конференции по цитологической диагностике рака в 1950 г. было представлено современное теоретическое обоснование метода цитологической диагностики: «не отдельные признаки клеток решают вопрос о малигнизации, а система признаков, сложный симптомокомплекс, отражающий функциональную перестройку раковой клетки». Вышеизложенные данные являются фундаментальным обоснованием метода цитологической диагностики и имеют непреходящее значение для цитологического скрининга предрака и рака шейки матки.

Скрининг рака шейки матки (РШМ) — общепринятая в мировом сообществе медиков методика выявления предраковых состояний (дисплазий различной степени выраженности) и рака на всех стадиях его развития. Цитологическая диагностика предрака и ранних стадий РШМ обосновывает необходимость соответствующей терапии, которая позволяет излечить до 80% пациенток и предупреждает развитие инфильтративной формы опухолевого процесса, при которой далеко не всегда возможно радикальное лечение [2].

Скрининг РШМ имеет свою историю. Начало ее можно проследить с 1927 г., когда впервые А.А. Babes и S. Daniel сообщили на заседании общества гинекологов в Бухаресте (Румыния) о результатах цитологической диагностики начального РШМ у 10 пациенток [12]. В следующем году А.А. Babes опубликовал работу о диагностике РШМ на основании большего количества наблюдений. В результате проведенных исследований он пришел к важному выводу: изменения структуры клеток и их атипия являются более ранними признаками, нежели погрузной рост раковой опухоли. Об этом же сообщил в 1927 г. российский патолог П.Л. Познанин.

Начиная с 1934 г., харьковские ученые провели большую работу по цитологическому исследованию материала из пораженной шейки матки в сопоставлении с гистологическими данными, результаты которой опубликовали в 1947 г. [1]. В последующем продолжалось изучение выделений из шейки матки с помощью исследования нативного материала и ча-

стично — препаратов, окрашенных по методу Романовского. При этом были получены значимые в диагностическом плане результаты цитологических исследований, которые были сопоставлены с гистологическими данными у сотен больных РШМ. Материалы были обработаны, проанализированы и представлены по 350 больным в диссертационной работе Н.Т. Братченко (1949) и по 400 пациентам — в диссертации Я.Е. Кривицкого (1950).

Исследования американского ученого Дж. Папаниколау также показали возможность верификации РШМ методом цитологического исследования выделений из влагалища [13, 14]. Огромной заслугой автора является разработка и внедрение полихромной окраски цитологических препаратов, что позволяло с достоверностью характеризовать степень изменений клеточного материала и верифицировать природу патологического процесса.

Издание атласа G.N. Papanicolaou, H.F. Traut «Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear» (1943) явилось знаменательным событием в истории цитологического метода и способствовало его широкому внедрению в медицинскую практику [15]. Значение метода было сразу высоко оценено практикующими гинекологами. Вклад работ Дж. Папаниколау заключается в том, что он разработал методику приготовления цитологических препаратов и их полихромную окраску, с помощью которой можно легко определить признаки атипии клеток и установить диагноз.

В Украине после того, как упомянутый атлас был переведен на русский язык, исследователи попытались освоить приведенный в нем метод окрашивания, но не все химические компоненты красителя были раскрыты. В этой связи А.В. Руденко и Л.К. Кунице пришлось выполнить массу экспериментов с многочисленными химическими реактивами, прежде чем им удалось подобрать адекватные для модификации методики Папаниколау, с помощью которой можно было определить характер окрашивания клеток в зависимости от степени дифференцировки и наличия признаков атипии. После реализации кропотливого труда каждый из авторов разработал свою модификацию. Данные модификации до настоящего времени постоянно применяются в цитологических лабораториях нашей страны [4].

После успешной апробации разработанных морфологами Киевского рентгено-радиологического и онкологического института (КРРОИ) Министерства здравоохранения (МЗ) УССР (ныне — Национальный институт рака МЗ Украины) модификаций метода Дж. Папаниколау началось внедрение его в научные исследования и практическое применение в диагностических лабораториях здравоохранения Украины.

Для обоснования возможности диагностики РШМ цитологическим методом А.В. Руденко провела многочисленные исследования материала, взятого у пациенток с различными патологическими процессами шейки матки. Результаты цитологических исследований во всех случаях были сопоставлены с гистологическими заключениями. А.В. Руденко реализовала 1024 исследования, при выполнении которых изучила более 3 тыс. цитологических препаратов. Автор подробно описала цитологические особенности элементов плоскоклеточного РШМ с учетом степени сохранности опухолевых клеток, окрашиваемости цитоплазмы, ядер, а также особенности расположения клеток — разрозненно, в группах различных размеров и формы. Представлены фоновые компоненты и, в частности, цитоплазматический базофильный детрит, который характерен для плоскоклеточного рака. При сопоставлении групп раковых клеток в мазках с гистологическими срезами выявлена общность структуры опухолевой ткани в препаратах каждой больной. Тождество структуры ткани опухоли в цитологических и гистологических препаратах способствовало уверенности в трактовке цитологических данных [9].

У 25 больных, обследованных цитологическим методом, диагностирован ранний РШМ. У 14 (56%) при клиническом обследовании злокачественное новообразование было только заподозрено, а у 11 (44%) пациенток данных, указывающих на наличие рака при гинекологическом осмотре, не выявлено. У 5 больных из группы раннего РШМ, установленного цитологическим методом, диагноз был подтвержден гистологическим способом лишь при повторных биопсиях, что свидетельствует о возможно-

сти быстрого и правильного установления диагноза рака с помощью цитологического исследования.

Проведенные на большом материале цитологические исследования в сопоставлении с гистологическими результатами позволили А.В. Руденко получить достоверное гистологическое обоснование возможности цитологической диагностики РШМ, в том числе и на ранних стадиях. На основании выполненных исследований автором сделан вывод о возможности использования цитологического метода при массовых профилактических гинекологических осмотрах женщин [9].

Большой опыт цитологических исследований материала на разных стадиях развития РШМ в сравнении с гистологическими данными обусловил интерес к изучению роста раковой опухоли по гистологическим препаратам. С этой целью А.В. Руденко впервые в мире были изучены сотни серийных срезов удаленных оперативным путем опухолей шейки матки. Исследователю удалось показать, что РШМ развивается мультицентрично, то есть в одном участке виден инфильтрированный рост, в другом — рак *in situ*, в третьем — предраковые изменения. Оригинальные убедительные гистологические данные были документированы многочисленными микрофотографиями высокого качества [10]. В последующем установленные и описанные А.В. Руденко научные факты были подтверждены гистологическими исследованиями на материале опухолей других локализаций. Они имеют непреходящее значение в онкоморфологии, важны для изучения морфогенеза злокачественных новообразований, разработки вопросов патогенетического лечения и, что очень важно, обосновывают возможность профилактики.

А.В. Руденко впервые в мировой литературе описала закономерности морфогенеза РШМ и получила принципиально новые гистологические данные, которые внесли достойный научный вклад в развитие онкоморфологии. Выполненные автором исследования явились фундаментальным обоснованием возможности цитологической диагностики РШМ на ранней стадии развития, включая предраковые состояния, что легло в основу цитологического скрининга [10].

Параллельно с цитологическими и гистологическими исследованиями РШМ, которые проводила А.В. Руденко, велись поиски возможности цитологической диагностики рака легкого по эксфолиативному материалу из бронхов. Данные исследования выполняла Л.К. Куница. Она показала, что при изучении мокроты у больных, у которых при клинико-рентгенологическом обследовании заподозрен рак легкого, можно было в 85% наблюдений установить определенную форму рака, подтвержденного затем гистологическими данными по операционному материалу [5].

В результате выполненных доказательных морфологических исследований на материале опухолей

двух локализаций (шейки матки и легкого) подготовлен объемный верифицированный материал, который явился основанием для постановки вопроса перед МЗ страны о рассмотрении возможности применения цитологического метода для верификации ряда новообразований.

Убедительные результаты исследований киевских ученых были доложены в 1948 г. на заседании Противоракового комитета МЗ УССР. Метод цитологической диагностики был признан обоснованным, перспективным — и приняли решение рекомендовать его для научной разработки и практического применения в онкологической практике в Украине. Это ознаменовало новую эру в современной отечественной цитологической диагностике, опирающейся на патологоанатомическую основу [5].

В 1950 г. состоялась 1-я Республиканская проблемная научная конференция, посвященная цитологической диагностике рака, участниками которой стали ученые и специалисты-онкологи из разных городов Украины и России. В ходе нее были доложены результаты научных цитологических и гистологических исследований опухолей. Патологоанатом и цитолог Т.С. Шведкова-Роше выступила с докладом, основанным на огромных фундаментальных научных исследованиях сотрудников КРРОИ МЗ УССР, в котором представила современное научно-теоретическое обоснование и главные принципы метода цитологической диагностики. Она подчеркнула, что не отдельные признаки решают вопрос о малигнизации, а система признаков, сложный цитологический симптомокомплекс, отражающий перестройку раковой ткани [11].

В дальнейшем метод цитологической диагностики вошел в клиническую онкологию как неотъемлемая методика морфологической диагностики опухолей различной локализации. Этому способствовали труды сотрудников КРРОИ МЗ УССР — А.В. Руденко, Л.К. Куницы, А.Н. Мельника, которые, кроме освещения плановых научных тем, систематически занимались подготовкой специалистов-цитологов для областей Украины.

После известного Приказа МЗ СССР от 30.12.1976 г. № 1253 «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований» в Украине при активном участии А.Н. Мельника были организованы функционирующие и поныне централизованные цитологические лаборатории в областных и городских клинических онкологических диспансерах. В настоящее время в Украине насчитывается более 60 цитологических лабораторий, которые проводят большую работу по диагностике опухолей различных локализаций и цитологический скрининг РШМ.

Профессор А.Н. Мельник внес достойный вклад в развитие и внедрение метода цитологической диагностики [3, 6, 7]. Он способствовал популяризации, развитию и организации цитологического

скрининга в Украине. Результаты его работы освещались на итоговых областных конференциях, что позволило повысить ответственность гинекологов и цитологов за проведение скрининга. В результате выявление ранних форм РШМ повысилось в 3–4, а предраковых состояний — в 15–20 раз. Кроме того, снизилась смертность пациенток, которые проходили профилактические гинекологические осмотры с применением цитологических исследований мазков из шейки матки в 70–80-х годах прошлого столетия, о чем свидетельствуют сравнительные данные ежегодно издаваемого Бюллетеня Национального канцер-регистра Украины [8].

Качественно проведенный цитологический скрининг РШМ позволяет выявить дисплазии различной степени выраженности и провести адекватное лечение, а также предупредить развитие инфильтративной формы рака, что имеет важное медицинское и социальное значение и направлено на сохранение генофонда Украины.

Таким образом, выполненные учеными Украины фундаментальные научные разработки [3–7, 9, 10] заложили теоретическую основу для проведения цитологического скрининга предраковых состояний и РШМ на всех этапах его развития, создали новое направление в современной цитологической диагностике злокачественных новообразований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтгаузен АЯ, Дерман ГЛ, Носалевич ОМ. Диагностика рака при исследовании отделяемого из поражений шейки матки. Методические материалы. Харьков, 1947. 14 с.
2. Болгова ЛС, Туганова ТН, Воробьева ЛИ и др. Цитологический скрининг рака шейки матки. Киев: СПД Коляда ОП, Изд. 2-е, дополн, 2011. 176 с.
3. Ганина КП, Коханевич ЕВ, Мельник АН. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. Киев: Наук думка, 1984. 176 с.
4. Куница ЛК. Видоизменение метода Папаниколау для окраски мазков. Врачебное дело 1952; 10; 929–30.
5. Куница ЛК. Цитоморфологическая диагностика рака легкого. Киев: Наук думка, 1985. 128 с.
6. Мельник АН. Материалы к вопросу о срочной клинико-микроскопической диагностике рака матки и молочной железы [Автореф дис... канд мед наук]. Львов: Львовский медицинский институт, 1958. 14 с.
7. Мельник АН. Цитоморфологическая диагностика опухолей. Киев: Здоров'я, 1983. 240 с.
8. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України, 2015; (16). 106 с.
9. Руденко АВ. Цитологическая диагностика рака шейки матки [Автореф дис... канд мед наук]. Ленинград: Научно-исследовательский институт онкологии, 1954. 10 с.
10. Руденко АВ. Морфогенез плоскоклеточного рака шейки матки. Киев: Здоров'я, 1972. 86 с.
11. Шведкова-Роше ТС. Обоснование и основные принципы цитологической диагностики злокачественных новообразований. В: Пробл конф по цитологической диагностике рака. Киев, 28–30 сент. 1950. Киев: Госмедиздат УССР, (Уч. Зап. Т.3), 1952: 69–77.

12. Babes AA, Daniel S. Diagnostic du cancer du col uterine par les frotties. In: Proc conf gynecol soc Bucharest, Jan. 23, 1927. Bucharest, 1927: 28.

13. Papanikolaou GN. New cancer diagnosis. In: Proc Third Race Betterment Conf, Michigan, 4 Jan 1928. Michigan: 1928: 126.

14. Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. Science 1942; **95** (2462): 438–9.

15. Papanikolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smears. New York: The commonwealth Fund, 1943: 206 p.

THE FUNDAMENTAL RATIONALE FOR CYTOLOGICAL SCREENING OF CERVICAL CANCER

L.S. Bolgova, T.N. Tuganova, Y.I. Michailovich, M.M. Onoshko

Summary. *In the article the data of Ukrainian scientists who have performed numerous cytological investigations in comparison with the histological ones of precancerous and cancerous cervical pathologies, are presented. The results have shown that the method of cytological diagnostics reflects the histological changes in cervical tissues, allows determine the histological type of neoplasm and serves as reliable diagnostic method, as it has been reported on the Cancer Committee of Ukraine of the Ministry*

of Health of Ukraine in 1948. The Committee declared the method of cytological diagnostics perspective and decided to recommend it for scientific development and introduction into medical practice in Ukraine. On the Problem Republican Conference on Cytological Cancer Diagnosis in 1950 was proclaimed a modern theoretical justification of the method of cytological diagnostics: “not individual cell patterns determine malignization but the system of patterns, a complex of symptoms reflecting the functional restructuring of the cancer cell”. These data have created the fundamental justification of the method of cytological diagnostics and are indispensable for cytological screening of cervical precancerous and cancerous states.

Key Words: cytological screening, cervical cancer, fundamental rationale.

Адрес для переписки:

Болгова Л.С.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака МЗ Украины

E-mail: bolgova2006@ukr.net

Получено: 07.09.2015