

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧЕТКИХ КРИТЕРИЕВ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ
ВЕРИФИКАЦИИ ДИСПЛАЗИЙ И РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ**

Актуальность проблемы распознавания предраковых состояний и раннего рака толстой кишки не вызывает сомнений. Рак толстой кишки, как правило, развивается бессимптомно, чем и объясняется его позднее выявление и высокая смертность больных при этой патологии [3]. До широкого внедрения в клиническую практику эндоскопического метода исследования диапазон возможностей лабораторных исследований был весьма ограничен. Эндоскопия, позволяющая получать материал из любого отдела толстой кишки, предоставила цитоморфологам возможность широкого изучения и динамического наблюдения патологических процессов этой локализации.

Цитологическому выявлению рака толстой кишки посвящены многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных ученых, и на сегодняшний день диагностика их особой трудности не представляет. Вопрос же своевременного распознавания предраковых состояний и раннего рака в настоящее время остается открытым и требует особого внимания со стороны диагностических служб. Цитологический метод исследования занимает одно из ведущих мест в разрешении этой проблемы, тем более, что цитологический скрининг завоевывает все более устойчивые позиции в комплексе диагностических мероприятий и по другим локализациям [7].

При исследовании эндоскопического материала из толстой кишки перед цитологом встает ряд проблем, так как недостаточно разработаны цитологические критерии, позволяющие дифференцировать различную степень дисплазии цилиндрического эпителия, особенно тяжелую форму дисплазии от раннего рака [1, 2, 4].

В результате ретроспективного анализа 1300 цитологических исследований биопсийного материала, произведенных в цитологическом центре на базе ОНЦ Республики Армения и подвергшихся в дальнейшем гистологической верификации, выяснилось, что ошибки, связанные с гиподиагностикой, составляют 24%, а гипердиагностика проявилась в 5% случаев. Это объясняется общей схожестью цитологических картин, характером структурных образований кишечного эпителия. Возникла необходимость более конкретного и детального рассмотрения всех цитологических признаков, выделения наиболее характерных и объединение их в четкие группы, свойственные для каждой патологии, которые могли бы служить критериями их дифференциации. Кроме этого, следует отметить, что целая группа признаков не является патогномоничной и вариабельна в различных препаратах. Эти признаки необходимо так же особо указать во избежание их возможного влияния на заключение цитолога. Поэтому были поставлены следующие задачи: 1. Выделить наиболее объективные и характерные признаки для каждой степени дисплазии и раннего рака, объединить их в конкретные группы. 2. Выделить в особую группу признаки, не являющиеся обязательными для данной патологии. Конечной целью работы являлось повышение эффективности диагностического исследования в установлении указанных патологических процессов.

Поставленные задачи можно быстро и качественно решить с помощью многомерного статистического анализа и ЭВМ [5, 6]. Принцип работы заключался в следующем: было отобрано по 60 цитологических препаратов со слабой, умеренной и тяжелой степенями дисплазии толстокишечного эпителия, а также 60 препаратов с ранним раком толстой кишки. Обязательным условием являлось наличие гистологического заключения, полностью совпадающего с цитологическим, а также четкая визуализация патологических признаков в препаратах. Препараты просматривались четырьмя опытными цитологами-экспертами в отдельности с занесением данных согласно со специально разработанной таблицей критериев в код-карты, с помощью которых переносились в память ЭВМ. По окончании работы все собранные данные подверглись статистической обработке в ЭВМ.

Вовлечение в работу высококвалифицированных специалистов позволило избежать ошибок и достичь наибольшей объективности в оценке тех или иных критериев, а также их совокупности, характеризующей процесс в целом.

Признаки были закодированы и внесены в код-карту в следующем порядке: 1-8 - расположение эпителиальных клеток (разрозненное, в группах, пластах, скоплениях, железистых, папиллярных структурах, в комплексах и тканевых фрагментах); 9-10 - межклеточные границы (определяются, не определяются); 11 - эпителиальные клетки нормальной морфологии; 12 - эпителиальные клетки в состоянии пролиферации; 13 - бокаловидные клетки нормальной морфологии; 14 - бокаловидные клетки в состоянии пролиферации; 15 - атипические клетки; 16 - общее количество стромальных элементов; 17 - лимфоциты; 18 - гистициты, макрофаги; 19 - нейтрофилы; 20-24 - форма эпителиальных клеток (цилиндрическая, призматическая, кубическая, округлая, неправильная); 25-27 - размеры эпителиальных клеток (мелкие, средние, крупные); 28 - клеточный анизоцитоз; 29-33 - форма ядер (округлая, овальная, округло-овальная, неправильная, полиморфная); 34-36 - размеры ядер (мелкие, средние, крупные); 37 - анизоцитоз ядер; 38-40 - контуры ядер (ровные, неровные, нечеткие); 41-43 - окраска ядер (нормохромная, гиперхромная, гипохромная); 44 - полихромазия ядер; 45 - вакуолизация ядер; 46-49 - структура хроматина (мелкозернистая, мелкопетлистая, неравномерная, грубая); 50-53 - ядрышки (не просматриваются, единичные, множественные, гипертрофированные); 54-60 - цитоплазма (узкая, умеренная, обильная, гомогенная, зернистая, с нечеткими контурами, вакуолизированная); 61 - митозы; 62 - амитозы; 63 - многоядерные клетки; 64 - отсутствие полярной дифференцировки клеток; 65 - "голые" ядра.

По количественному показателю признаки оценивались каждым экспертом по четырехбалльной системе: 0 - признака нет, 1 - единичный, 2 - мало, 3 - значительное количество, 4 - преобладает. Оценки заносились в код-карты.

Анализ проведенной работы позволил выделить признаки, не являющиеся обязательными для данных патологических процессов. Эти признаки были исключены из общего списка. В них вошли: 1 - разрозненное расположение эпителиальных клеток; 8 - расположение эпителиальных клеток в виде тканевых фрагментов, 22 - кубическая форма эпителиальных клеток, 47 - мелкопетлистая структура хроматина, 50 - обильная цитоплазма, 58 - зернистая цитоплазма, 61 - митозы, 62 - амитозы.

По оставшимся признакам были составлены систематизированные группы цитологических критериев с указанием их количественного присутствия в препаратах для каждой из вышеперечисленных патологий.

Слабая дисплазия - клетки располагаются часто группами в виде железистых и папиллярных структур. Преобладают клетки нормальной морфологии с базальной ориентацией ядер, сохраняющие в группах цилиндрическую форму. Признаки пролиферации отмечаются лишь в отдельных группах и структурах. Межклеточные границы четко визуализируются. Имеются бокаловидные клетки нормальной морфологии. Элементы стромы в незначительном количестве. Ядра овальные, реже округлые, несколько увеличенные. Контур ядра ровный, окраска нормохромная, хроматин мелкозернистый, ядрышки не просматриваются. Цитоплазма небольшая, гомогенная.

При умеренной дисплазии клетки располагаются группами, иногда скоплениями в виде железистых и папиллярных структур. Межклеточные границы не всегда определяются. Сильнее выражены признаки пролиферации. Однако имеются единичные клетки цилиндрической формы с базальной ориентацией ядер. Клетки более крупных размеров, отмечается нерезко выраженный клеточный анизоцитоз. Ядра увеличены, округло-овальной формы. Выражен анизоноклеоз, однако преобладают ядра средних размеров с ровным контуром. Окраска чаще нормохромная, но отмечается тенденция к гиперхромии. Хроматин мелкозернистый, местами неравномерный. В отдельных клетках просматриваются единичные ядрышки. Цитоплазма более скудная, гомогенная. Количество бокаловидных клеток и элементов стромы сравнительно меньше.

Для тяжелой дисплазии характерна следующая картина: клетки располагаются в виде беспорядочных скоплений, железистоподобных и папиллярных структур, комплексов. Межклеточные границы чаще не определяются. Клетки находятся в состоянии выраженной пролиферации. Нет клеток цилиндрической дифференцировки, встречаются отдельные экземпляры или группы с более выраженными признаками атипичности, делающими их похожими на раковые. Клетки округлой неправильной формы, крупных и средних размеров. Ядра в основном крупные, округлой неправильной формы, с неровным контуром. Отмечается их полихромазия. Рисунок хроматина грубый, неравномерный. Часто обнаруживаются ядрышки единичные гипертрофированные. Цитоплазма узкая, с нечетким контуром, часто вакуолизованная. Бокаловидных клеток нет, стромальных элементов очень мало. Выражен клеточный полиморфизм и анизоцитоз. Имеются "голые" ядра.

Ранний рак в цитологических препаратах проявляется следующим образом: клетки располагаются в виде беспорядочных скоплений, комплексов, реже - железистоподобных, сосочковых структур. Межклеточные границы в основном не определяются. Почти нет клеток нормальной дифференцировки. Крупные полиморфные атипичные клетки преобладают над клетками, находящимися в состоянии пролиферации разной степени. Ядра полиморфные, крупные, с неровным контуром, в подавляющем большинстве гиперхромные, с признаками жировой дистрофии. Хроматин грубый, неравномерный, имеются гипертрофированные ядрышки, иногда множественные. Цитоплазма узкая, часто вакуолизованная. Единичные многоядерные клетки, много "голых" ядер.

Следует обратить внимание на то, что в отдельных случаях может быть выявлен ряд специфических для данной патологии компонентов, не вошедших в группу вышеперечисленных признаков и не играющих роли в цитологической верификации указанных процессов. Так, в случае обострившегося колита в цитологических препаратах, кроме картины, соответствующей той или иной степени дисплазии, будет выявлено обилие элементов воспаления. При исследовании материала, полученного из полипа, будет обнаружено обилие

стромальных элементов, а при туберкулезном поражении кишечника цитологически выявляются клетки Ланганса и детрит. При возникновении же аденом из бокаловидных клеток последние в препаратах преобладают.

Использование полученных данных в текущей работе нашей лаборатории позволило снизить процент гипо- и гипердиагностики соответственно до 15 и 2.

ОНЦ им. В.А.Фанарджяна

Поступила 8.12.1992г.

Գ.Ա.Արզումանյան, Ն.Վ.Մալխասյան, Մ.Ա.Զեյթունյան, Լ.Ս.Գևորգյան,

Տ.Գ.Հովհաննեսյան

ԲԱԶՄԱԶԱՓԱՅԻՆ ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ
ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄԸ ՀԱՍՏ ԱՂՈՒ ՎԱՂ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԵՎ
ԴԻՍՊԼԱԶԻԱՅԻ ՀԱՍՏԱԿ ԶԱՓԱՆԻԾՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ՀԱՄԱՐ

Հաստ աղու նախաքաղցկեղային դրությունների և վաղ քաղցկեղի բացահայտման դերում բջջաբանական սկրինինգի արդյունավետության բարձրացման նպատակով ուսումնասիրվել են կոլոնոբիոպսիոն նյութի պատրաստումները:

Բխոպսիան կատարված է համապատասխան նշանառությամբ 4 բջջաբանփորձագետների կողմից: Աշխատանքում օգտագործվել են հատուկ մշակված կող-քարտեր՝ թույլ, չափավոր, ծանր դիսպլազիաների դեպքում և վաղ քաղցկեղի 65 բջջանկյաբանական հատկանիշներով: Քարտերում գրանցվել են ուսումնասիրված նյութից տվյալներ, որոնք հետագայում ենթարկվել են վիճակագրական էՀՄ մշակման:

Ստացված արդյունքների հիման վրա վերոհիշյալ ամեն մի ախտաբանական պրոցեսի ախտորոշման համար առանձնացված են բջջաբանական չափանիշների լավ սահմանաօժիված խմբեր:

G.A.Arzoumanian, N.V.Malkhassian, M.A.Zeitounian, L.S.Gevorkian,
T.G.Ovanesbekova

APPLICATION OF MULTIMEASURED STATISTICAL ANALYSIS FOR DETERMINATION OF EXACT CRITERIA OF CYTOLOGIC VERIFICATION OF DYSPLASIAS AND EARLY CANCER OF THE LARGE INTESTINE AT CYTOLOGIC SCREENING

In order to increase the effectivity of screening at revealing pre-cancer and early cancer of large intestine 240 preparations of colonobiopsic material have been examined with the assistance of four skilled cytologists.

Special code-cards have been used with 65 cytomorphologic signs of faint, moderate, heavy dysplasia and early cancer, and they had been registered in the cards. Later on they had been statistically worked out and analysed on computer.

On the basis of data obtained four groups of definite cytologic criteria for each of above mentioned pathologic processes were stated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзуманян Г.А., Геворкян Л.С. Матер. III Всесоюзной конференции онкологов. Тбилиси, 1983, с.3
2. Заридзе Д.Г. Арх.патол., 1987, 49, 12, с.25.

3. Захария Е.А., Темник И.В. Лаб. дело., 1989, 6, с.49.
4. Лазарев И.М. Арх. патол., 1983, 29, 2, с.80
5. Малкин Л.М., Гоз Н.Я. Биомед. информ., методол. Л., 1986, с.31.
6. Ягубов А.С., Агамова К.С., Старинский В.А. и др. Вopr. онкол., 1989, 35, 6, с.680.
7. Livraghi T., Sangalli G., Giordano F., Vettori C. a Tumori, 1988, 74, 3, 361.

УДК 612.664-006.4

Б.А.Езданян, К.Р.Манвелян, Д.М.Даллакян

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОДНОЙ ИЗ РАЗНОВИДНОСТЕЙ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШЕЙ

Настоящая работа, посвященная электронно-микроскопическому изучению одной из разновидностей паренхиматозных клеток перевиваемой опухоли молочных желез мышей, является продолжением исследования, в котором были представлены описания и ультраструктурная характеристика секреторных клеток той же опухоли [3]. Спонтанные и перевиваемые опухоли являются удобным объектом для изучения вопросов этиопатогенеза и лечения новообразований человека, ввиду определенного сходства между характером их роста и развития, что в большинстве случаев обусловлено низкой митотической активностью и длительностью генерации опухолевых клеток [2, 6, 7]. Изучению особенностей их строения посвящено большое число работ [1-12].

Материал и методы

Для электронно-микроскопического исследования кусочки опухолевой ткани фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида на фосфатном буфере с РН-7,3 с последующей дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия на том же буфере. После дегидратации в ацетонах возрастающей концентрации кусочки заливали в смесь аралдитов. Ультратонкие срезы, которые контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, изучались в электронном микроскопе Тесла БС-500 при увеличении 4000-20.000.

Результаты и обсуждение

Предварительно следует указать, что согласно светооптическим данным опухоль ко времени проведения исследований не претерпела заметных морфологических изменений в процессе многократных пассажей. На гистологических срезах основное различие между пассажами заключалось в изменении соотношений площади некротических участков и кровоизлияний к активно пролиферирующим участкам.

По ультраструктурной характеристике к паренхиматозным элементам опухоли мы относим три разновидности клеток: 1 - типичные секреторные клетки с высокой степенью дифференцировки, 2 - недифференцированные клетки, составляющие основную массу опухоли и 3 - клетки, несколько условно относимые нами к паренхиматозным элементам по своей ультраструктуре, сильно приближающиеся к так называемым плазмцитам.

В данной работе остановимся на описании третьей разновидности клеток, которая резко отличается от всех встречающихся в данной опухоли клеток, и поэтому возникает вопрос об их гистогенезе. По своей ультраструктурной ха-