

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ МУЛЬТЦЕНТРИЧНЫХ ОЧАГОВ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Б. Смаилова¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.Г. Гришачева², С.Ж. Сальмагамбетова¹,
Г.С. Алдаберген¹

¹РГП Больница Медицинского Центра Управления Делами президента на ПХВ, Астана,
Республика Казахстан

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Кольпоскопия позволяет исследователю локализовать потенциальные поражения, оценить тяжесть поражения и получить кольпоскопически направленную биопсию. Данный метод имеет ограниченную чувствительность и специфичность, вызывая серьезные опасения по поводу вероятности пропуска дисплазии шейки матки. Флуоресцентные методы диагностики предраковых заболеваний шейки матки и ранних форм рака обладают крайне высокой чувствительностью, достигающей 90%. Представленные результаты исследования позволяют в полной мере заявить о высокой информативности флуоресцентной кольпоскопии в выявлении диспластических очагов на шейке матки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, флуоресцентная диагностика, биопсия шейки матки, фотодинамическая терапия.

Контакты: Смаилова С.Б., e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

Ссылка для цитирования: Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Сальмагамбетова С.Ж., Алдаберген Г.С. Возможности флуоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14.

POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS IN DETECTING MULTICENTRIC FOCIES OF CERVICAL DYSPLASIA

Smailova S.B.¹, Shanazarov N.A.¹, Grishacheva T.G.², Salmagambetova S.Zh.¹,
Aldabergen G.S.¹

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of
Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

²First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St.
Petersburg, Russia

Abstract

Colposcopy allows the examiner to localize potential lesions, assess the severity of the lesion, and obtain a colposcopic guided biopsy. This method has limited sensitivity and specificity, raising serious concerns about the possibility of missing cervical dysplasia. Fluorescent methods for diagnosing precancerous diseases of the cervix and early forms of cancer have an extremely high sensitivity, reaching 90%. The presented results of the study allow us to fully declare the high information content of fluorescent colposcopy in identifying dysplastic lesions on the cervix.

Keywords: cervical dysplasia, fluorescent diagnostics, cervical biopsy, photodynamic therapy.

Contacts: Smailova Sandugash Bakhytbekovna e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

For citation: Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S. Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14.

Введение

В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 случаев заболевания раком шейки матки (РШМ) и 341 831 смертей вследствие данного злокачественного новообразования [1]. РШМ занимает четвертое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и четвертое место среди основных причин смерти от рака у женщин во всем мире [2]. В Российской Федерации в 2021 г. более чем у 15 тысяч женщин была впервые выявлена данная патология, смертность от РШМ составила более 6 тысяч случаев [3].

Скрининг на предраковые заболевания и РШМ у целевых групп пациентов в Республике Казахстан (РК) проводят с помощью рутинного цитологического исследования мазка по Папаниколау. При выявлении аномального результата по алгоритму проводят кольпоскопию и тестирование на обнаружение ДНК высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ).

Обязательному онкоскринингу в РК подлежат женщины в возрасте от 30 до 70 лет 1 раз в 4 года. По результатам цитологического метода скрининга на РШМ в 2021 г. всего обследовано 757 454 женщин в возрасте 30–70 лет, из этого числа у 0,99% (7 498) выявлены предраковые заболевания, у 0,04% (319) выявлен РШМ. Заболеваемость РШМ (доля впервые выявленных) составила – 1804 женщины (18,3 на 100 тыс. женского населения против 17,2 в 2020 г.). Уровень смертности от РШМ в 2021 г. не изменен по сравнению с данными 2020 г. и составил 6,0 на 100 тыс. женского населения [4].

Несмотря на существование в настоящее время четких положений о предраковых процессах и РШМ, наличие надежного тестового контроля (цитологического, кольпоскопического) РШМ до настоящего времени остаётся актуальной проблемой онкогинекологии [5].

РШМ относится к визуально доступной форме злокачественной опухоли, поэтому возможности для раннего выявления практически не ограничены. Для этого достаточно своевременного и правильного использования доступных и информативных методов диагностики. Кроме того, своевременно начатое лечение предраковых процессов шейки матки позволяют предупредить развитие РШМ [6].

Доказано, что причиной развития РШМ может являться персистирующая инфекция ВПЧ в ткани шейки матки. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем [7]. При длительной персистенции в организме женщины ВПЧ инфекции реализуются диспластические процессы на шейке матки, при отсутствии лечения которой следующей стадией развития является РШМ.

Мазок Папаниколау является скрининговым тестом, и в зависимости от отклонения от нормы следую-

щим шагом в оценке процесса становится проведение кольпоскопии. Методика процедуры заключается в обработке шейки матки 5% раствором уксусной кислоты с последующим осмотром покровного эпителия под увеличением. Патологически измененные участки слизистой шейки матки характеризуются стойким побелением эпителия. Прицельная биопсия, взятая с данных участков, направляется на гистологическое исследование для определения характера изменений. Кольпоскопия, которая в настоящее время включена в рекомендации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается эталонным стандартом проведения биопсии для подтверждения предрака и РШМ [8].

Одним из приоритетных направлений в современной медицине является применение флуоресцентной диагностики (ФД) с помощью введения экзогенных фотосенсибилизаторов (ФС). При попадании в кровоток ФС чаще всего связываются с сывороточными белками, образуя комплексные соединения [9]. Образовавшиеся комплексы ФС с белками поглощаются эндотелиальными клетками в капиллярах кровеносного русла, после чего происходит связывание их с адвентицией сосудов и поступление ФС в экстрацеллюлярный матрикс с последующим накоплением и задержкой в патологически измененных клетках. При возбуждении синим светом генерируется красная флуоресценция, в результате возникает отчетливый флуоресцентный контраст между опухолевой/предопухолевой и здоровой окружающей тканью [10].

Применение методов ФД в комплексной диагностике предраковых изменений шейки матки повышает диагностическую эффективность в выявлении локализации и размеров очага поражений, способствуя более полной визуализации для последующего лечения. Основным параметром достоверности данного метода диагностики служит гистологическое подтверждение диспластического статуса флуоресцентных очагов. Вместе с тем существует корреляция между степенью дисплазии тканей и интенсивностью флуоресценции. Флуоресцентная визуализация может облегчить обнаружение внеклинических поражений [11].

Флуоресцентная диагностика представляет собой многообещающую возможность в диагностике заболеваний в широком спектре медицинских дисциплин, таких как гинекология, дерматология, гастроэнтерология, хирургия, нейрохирургия и урология. В гинекологии было проведено много исследований, оценивающих полезность флуоресцентного обнаружения дисплазии шейки матки, рака молочной железы, заболеваний эндометрия, рака яичников и эндометриоза [12].

Ряд исследований показывает, что из-за высокой селективности в отношении опухолей и низкой ток-

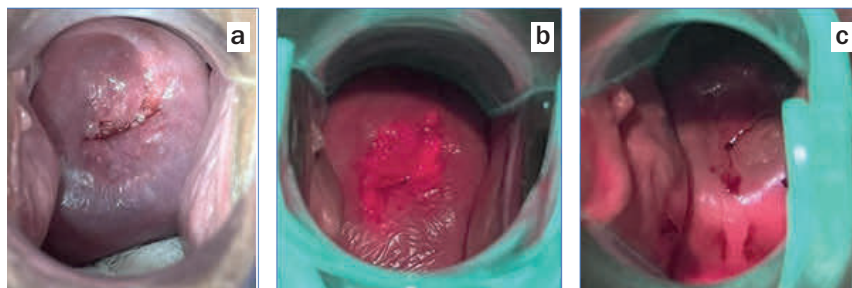


Рис. 1. Кольпоскопическая картина шейки матки пациентки с HSIL и 4 типами ВПЧ: а – в видимом свете после обработки шейки матки 5% раствором уксусной кислотой; б,с – в режиме флуоресцентного обследования.

Fig. 1. Colposcopic picture of the cervix of a patient with HSIL and 4 types of HPV: a – in visible light after treating the cervix with a 5% solution of acetic acid; b,c – in fluorescent examination mode.

сичности для здоровых тканей диагностика на основе современных ФС является многообещающим инструментом для неинвазивной идентификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии [13]. Использование флуоресцентной кольпоскопии позволяет врачу адекватно оценить размеры, границы поражений для выбора параметров ФДТ [14]. В настоящем исследовании мы оценивали информативность флуоресцентной кольпоскопии в выявлении дисплазии шейки матки путем гистологического исследования биоптатов с очагов флуоресцентного красного свечения.

Материалы и методы

Работа проведена в рамках научнотехнической программы BR18574160 «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека», проводимой в Больнице Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. В исследование были включены 40 пациенток в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст составил $37,3 \pm 4,9$ года, положительный результат на высокоонкогенные типы ПЦР на ВПЧ и установленный цитологический диагноз: LSIL $n=38$ (95%) и HSIL $n=2$ (5%), у 7 (17,5%) женщин ранее проводилось хирургическое лечение шейки матки. Кольпоскопическое исследование выполняли на современном аппарате – видеокольпоскопе SLV-101 HD с цифровой FullHD видеокамерой, с LED освещением, оптическим увеличением до 23 раз и фиксацией историй изображений на персональный компьютер с установленной программой, с встраиваемым желтым фильтром для нивелирования ультрафиолетового света. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат хлоринового ряда.

Среди 40 участников высокоонкогенные типы ВПЧ были распределены следующим образом: 16 тип – у 12 (24,5%) пациенток, 31 тип – у 7 (14,3%) пациенток, 58 тип – у 7 (14,3%) пациенток, 18 тип – у 5 (10,2%) пациенток, 33 тип – у 3 (6%) пациенток, 35 тип – у 3 (6%) пациенток, 45 тип – у 3 (6%) пациенток, 56 тип – у 3 (6%) пациенток, 59 тип – у 3 (6%) пациенток, 52 тип – у 2 (4,1%) пациенток, 51 тип – у 1 (2%) пациенток.

Визуальное наблюдение флуоресцентных изображений было возможно невооруженным глазом. Для документирования камера видеокольпоскопа была оснащена дополнительными функциями – встроенный в окуляр желтый фильтр для улучшения фиксации флуоресценции и нейтрализации фиолетового света ультрафиолетового фонарика. Это позволило лучше ориентироваться в негативных областях флуоресценции и обеспечивать отчетливое разграничение позитивных флуоресцентных изображений по сравнению с негативными областями за счет увеличения контраста между красным и синим светом.

Результаты исследования

В результате исследования получены следующие данные: из 40 пациенток гистологически верифицированы, как дисплазия, флуоресцирующие очаги у 39 (97,5%) женщин. В 1 случае у пациентки при флуоресцентной кольпоскопии выявлена сочетанная патология генитального тракта в виде морфологически подтвержденной умеренной степени дисплазии слизистой влагалища (для дообследования женщина снята с проекта).

Высокий процент рецидива дисплазии шейки матки после хирургического вмешательства, в исследовании у 17,5% участников, можно объяснить недооценкой распространенности процесса и как следствие – нерадикальное лечение.

Клиническое наблюдение

Пациентке, 34 года, с HSIL и 4 типами ВПЧ выполнена кольпоскопия шейки матки в режиме видимого света и флуоресцентной диагностики. На рис. 1а видна кольпоскопическая картина после обработки шейки матки 5%-ым раствором уксусной кислотой, где четко определяется грубая мозаика, открытые железы с грубым ободком ороговения. При флуоресцентной кольпоскопии (рис. 1 б,с) участки красного свечения соответствуют участкам ацетобелого эпителия и дополнительно определяется яркое свечение заднего свода и правой боковой стенки влагалища. С данного участка взята биопсия. Результат гистологии – умеренная эпителиальная дисплазия эпителия влагалища (VAIN 2). Данная патология обычно сочетается с дисплазией шейки матки, как самостоятельная нозология встречается редко.

Закключение

Таким образом, флуоресцентная кольпоскопия позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, в частности патологии лока-

лизированные вне шейки матки и правильно оценить границы поражения, не уступая кольпоскопии с применением теста с уксусной кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424.
2. Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123(13). – P. 2404-2412.
3. The Institute of Leadership and Health Care Management of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" (Sechenov University). The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation // *Probl Soc Hyg Public Health Hist Med.* – 2021. – Vol. 29(6).
4. Kaidarova D., Shatkovskaya O., Ongarbayev B., Seisenbayeva G., Azhmagambetova A., Zhylkaidarova A., et al. Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials). JSC «kazakh institute of oncology and radiology» at the ministry of the healthcare of the Republic of Kazakhstan. – 2022.
5. Holcakova J., Bartosik M., Anton M., Minar L., Hausnerova J., Bednarikova M., et al. New Trends in the Detection of Gynecological Precancerous Lesions and EarlyStage Cancers // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13(24). – P. 6339.
6. World Health Organization. WHO technical guidance and specifications of medical devices for screening and treatment of precancerous lesions in the prevention of cervical cancer // Geneva: World Health Organization. – 2020.
7. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review // *Clin Sci.* – 2017. – Vol. 131(17). – P. 2201-2221.
8. Valls J., Baena A., Venegas G., Celis M., González M., Sosa C., et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study // *Lancet Glob Health.* – 2023. – Vol. 11(3). – P. e350-360.
9. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Technique d'imagerie par fluorescence: intérêt diagnostique et thérapeutique en gynécologie // *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* – 2004. – Vol. 33(8). – P. 734-38.
10. He Z., Wang P., Liang Y., Fu Z., Ye X. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective // *J Healthc Eng.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-27.
11. Collinet P., Delemer M., Jouve E., Regis C., Farine M.O., Vinatier D., et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2007. – Vol. 4(2). – P. 112-116.
12. Löning M., Diddens H., Friedrich M., Altgassen C., Diedrich K., Hüttmann G. Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulininsäure induziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie: eine Übersicht // *Zentralblatt Für Gynäkol.* – 2006. – Vol. 128(6). – P. 311-317.
13. Vansevičiūtė R., Venius J., Letautienė S. 5-Aminolevulinic acid-based fluorescence diagnostics of cervical preinvasive changes // *Medicina (Mex).* – 2014. – Vol. 50(3). – P. 137-143.
14. Hillemanns P., Weingandt H., Baumgartner R., Diebold J., Xiang W., Stepp H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acidinduced porphyrin fluorescence // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88(10). – P. 2275-2282.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68(6), pp. 394-424.
2. Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis, *Cancer*, 2017, vol. 123(13), pp. 2404-2412.
3. The Institute of Leadership and Health Care Management of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" (Sechenov University). The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation, *Probl Soc Hyg Public Health Hist Med*, 2021, vol. 29(6).
4. Kaidarova D., Shatkovskaya O., Ongarbayev B., Seisenbayeva G., Azhmagambetova A., Zhylkaidarova A., et al. Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials). JSC «kazakh institute of oncology and radiology» at the ministry of the healthcare of the Republic of Kazakhstan, 2022.
5. Holcakova J., Bartosik M., Anton M., Minar L., Hausnerova J., Bednarikova M., et al. New Trends in the Detection of Gynecological Precancerous Lesions and EarlyStage Cancers, *Cancers*, 2021, vol. 13(24), p. 6339.
6. World Health Organization. WHO technical guidance and specifications of medical devices for screening and treatment of precancerous lesions in the prevention of cervical cancer, Geneva: World Health Organization, 2020.
7. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review, *Clin Sci*, 2017, vol. 131(17), pp. 2201-2221.
8. Valls J., Baena A., Venegas G., Celis M., González M., Sosa C., et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study, *Lancet Glob Health*, 2023, vol. 11(3), pp. e350-360.
9. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Technique d'imagerie par fluorescence: intérêt diagnostique et thérapeutique en gynécologie, *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*, 2004, vol. 33(8), pp. 734-38.
10. He Z., Wang P., Liang Y., Fu Z., Ye X. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective, *J Healthc Eng*, 2021, vol. 2021, pp. 1-27.
11. Collinet P., Delemer M., Jouve E., Regis C., Farine M.O., Vinatier D., et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2007, vol. 4(2), pp. 112-116.
12. Löning M., Diddens H., Friedrich M., Altgassen C., Diedrich K., Hüttmann G. Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulininsäure induziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie: eine Übersicht, *Zentralblatt Für Gynäkol*, 2006, vol. 128(6), pp. 311-317.
13. Vansevičiūtė R., Venius J., Letautienė S. 5-Aminolevulinic acid-based fluorescence diagnostics of cervical preinvasive changes, *Medicina (Mex)*, 2014, vol. 50(3), pp. 137-143.
14. Hillemanns P., Weingandt H., Baumgartner R., Diebold J., Xiang W., Stepp H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acidinduced porphyrin fluorescence, *Cancer*, 2000, vol. 88(10), pp. 2275-2282.