

УДК 618.15-022.7: 618.37-08

ХОПЕРІЯ В.Г., ЛАРИНА О.В., ГУЗЬ О.О., КОВАЛЕНКО М.В.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

КОМПЛЕКСНЕ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ТА ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДІЛЕНЬ ІЗ ШИЙКИ МАТКИ ТА ПІХВИ В ЖІНОК З ЕНДОКРИНОПАТІЯМИ

Резюме. Цитологічне дослідження є одним з основних методів морфологічного аналізу біологічного матеріалу. Воно полягає в оцінці характеристик морфологічної структури клітинних елементів у цитологічному препараті (мазку) із метою встановлення характеру процесу — непухлинного або злоякісного. Значення впровадження такого дослідження визначається необхідністю встановлення єдиних правил клінічного моніторингу, доставки матеріалу в цитологічну лабораторію, приготування мазка, його фіксації, мікроскопії, оцінки результатів дослідження (опис характеру цитологічної картини та можливих патологічних змін). Правильна інформація про результати цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви має істотне значення для профілактики, ранньої діагностики онкологічних та інших захворювань шийки матки, підвищення ефективності проведеного лікування.

Ключові слова: ендокринопатії, шийка матки, цитологічне дослідження виділень.

Вступ

Одним із пріоритетних напрямів охорони здоров'я України є підвищення якості надання та ефективності медичної допомоги населенню. У зв'язку з тим, що показники захворюваності на рак шийки матки (РШМ) і смертності внаслідок цієї патології залишаються на високому рівні та зберігають тенденцію до зростання, проблема профілактики та ранньої діагностики РШМ на сьогодні є надзвичайно важливою та актуальною. РШМ посідає друге місце за поширеністю серед жінок віком від 15 до 45 років і третє серед причин смерті після раку молочної залози та легенів. Щорічно у світі діагностуються понад 500 тис. нових випадків РШМ, і 280 тис. жінок помирають від цього захворювання. У країнах Європи щорічно близько 33 тис. жінок захворюють, а майже 15 000 вмирають внаслідок цієї патології [1–4]. Згідно з даними Національного реєстру раку, в Україні у 2012 році на РШМ захворіло 4987 жінок, померли від нього 2124 жінки. За результатами аналізу показника виживання з урахуванням стадії РШМ (за період 2003–2005 рр.), виживання для I стадії становило 86,1 %, II стадії — 50,7 %, III стадії — 29,8 %, IV стадії — 7,8 %. Кумулятивне 5-річне виживання становить 56,9 % [5, 6]. Очікується, що до 2020 року майже 90 % випадків смерті внаслідок РШМ буде зареєстровано серед населення країн, що розвиваються. За міжнародними даними, саме систематичний скринінг дозволяє

запобігти до 80 % випадків інвазивного РШМ. За результатами аналізу ефективності тривалого скринінгу РШМ у країнах Західної Європи та Північної Америки доведено зниження рівня смертності в Ісландії на 80 %, у Фінляндії — на 50 %, у Швеції — на 34 %, у Канаді — на 75 % [7–9].

Розвиток РШМ відбувається поступово, протягом декількох років, тому реальною профілактикою цього захворювання є вчасне виявлення та лікування передракових станів.

Дисплазія та рак *in situ* шийки матки (*carcinoma in situ* — CIS) є широко вивченими передпухлинними процесами. Умовно дисплазія та CIS визначено гістологічними термінами, причому взято до уваги дві головні морфологічні ознаки: клітинна атипія та ступінь диференціювання. Термін «дисплазія» було введено вперше 1953 року J.W. Reagan і співавт. Вони впровадили такі терміни, як «легка, помірна і тяжка дисплазія» та «карцинома *in situ*». Термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (*cervical intraepithelial neoplasia* — CIN) введено R.M. Richart з метою охарактеризувати

Адреса для листування з авторами:

Хоперія В.Г.
E-mail: dr_hoperia@mail.ru

© Хоперія В.Г., Ларіна О.В., Гузь О.О., Коваленко М.В., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

цервікальну неоплазію як безперервний процес, що постійно продовжується.

Отже, дисплазія та CIS є частинами спектра прогресування захворювання до інвазивного раку. CIN I відповідає слабкій дисплазії (СД), CIN II — помірній дисплазії (ПД), CIN III поєднує в собі різку, малігнізовану дисплазію та CIS. Дану термінологію було прийнято ВООЗ у 1995 році. У 70–80 рр. минулого сторіччя запропоновано багато різних модифікацій і класифікаційних схем, що спонукало до дискусій і призводило до різних результатів. Через це було запропоновано уніфіковану систему термінів. Результатом цієї роботи стала розробка The Bethesda System (TBS) для цервіко-вагінальної цитології. Ця система включає лише дві категорії: низький ступінь внутрішньоепітеліального ураження (low grade squamous intraepithelial lesion — LGIL), що відповідає CIN I, і високий ступінь внутрішньоепітеліального ураження (high grade squamous intraepithelial lesion — HGIL), що відповідає CIN I–III. До того слід зазначити, що й ця класифікація виявилася не ідеальною. За результатами деяких досліджень, похибки в диференціальній діагностиці між HGIL та LGIL є надто значними. Діагностичні труднощі пов'язані з тим, що нерідко HGIL включає в себе компонент LGIL, клітини якого можуть домінувати та маскувати HGIL.

У 2001 році відбулося обговорення із залученням великої кількості фахівців (цитологів, гістологів, гінекологів, епідеміологів, сімейних лікарів тощо) з метою модифікації TBS відповідно до сучасних клініко-лабораторних досягнень. Це дало змогу глибшого розуміння патогенезу онкозахворювань шийки матки.

Метод цитологічної діагностики як метод скринінгу є одним із найбільш ефективних щодо РШМ. Аналіз літератури демонструє, що висока частота пізніх стадій цього захворювання більшою мірою пов'язана з несвоєчасним зверненням жінок до лікарів і меншою — з труднощами лабораторної діагностики та невідалим лікуванням. Тому основним напрямком у боротьбі з цим захворюванням є максимально широке впровадження скринінгових програм у групах ризику.

До характерних ознак дисплазії відносять порушення процесів клітинного дозрівання та стратифікації, а також ознаки клітинної атипії. Саме відповідно до стану цитологічної зрілості клітин дисплазію розподіляють на різні ступені. Чітка демаркаційна лінія від неураженого епітелію й однорідність морфологічних ознак у межах ураження призводять до поширення пухлинних клітин відповідно до схеми диференціювання та поширення. Такі вогнища клітин з ознаками атипії дають початок передраковому ураженню, що відбувається з однієї клітини (моноклонально) або декількох клітин (олігоклонально). Ступінь ядерної атипії збільшується від CIN I до CIN III.

Отже, розподіл дисплазії на легку, помірну та тяжку є спрощеним й основним, що відображає недиференційовані шари епітелію. Досить часто ураження має множинний характер, тобто на поверхні шийки матки виявляються один і більше осередків ураження, розділених між собою нормальним епітелієм. Тенденція

до периферичного поширення є основним критерієм гістологічного ступеня тяжкості. Очевидними є два механізми розвитку передраку та РШМ. За одним морфологічна прогресія відбувається поетапно — від легкої дисплазії до інвазивного раку. Причому не обов'язково, щоб легкий ступінь переходив у більш тяжкий, зокрема 16 % випадків легкої та 30 % помірної дисплазії переходять у різку дисплазію, 1 % випадків слабкої та 5 % помірної дисплазії — в інвазивний рак, 12 % випадків різкої дисплазії — в інвазивний рак.

Час, необхідний для переходу легкої та помірної дисплазії в різку, становить у середньому 3,5–4,5 року. Прогресування від CIS до інвазивного СА в 15–70 % випадків відбувається протягом 10 років. Також доведено, що відсутність прогресування або регресія дисплазії спостерігаються досить часто.

Можливі причини регресії, персистенції та прогресії дисплазії: імунний захист; успіхи ранньої діагностики та оптимальна терапія; фізіологічний час зникнення пухлини до початку прогресії.

За іншим механізмом канцерогенезу кожне ураження виникає незалежно, а CIS є первинним етапом інвазивного раку. Важливу роль у розвитку цервікальної неоплазії відіграють специфічні епітеліальні клітини, а також вірусна інфекція. Загально визнано, що HPV є сильним агентом, який може запустити механізм малігнізації. Клітини-мішені в зоні трансформації мають здатність до диференціювання у двох напрямках: плоскоклітинне та залозисте. Після інфікування HPV-типи по-різному впливають на клітини-мішені. Типи HPV низького ризику завжди асоціюються з плоскоклітинним диференціюванням, тоді як HPV-18 — із залозисто-плоскоклітинним або залозистим диференціюванням. HPV-типи високого ризику зазвичай пов'язано з високими ступенями дисплазії та CIS, адже вони або збільшують ризик клональної прогресії в ці форми, або сприяють появі їх *de novo*. Тяжка дисплазія, CIS та інвазивний рак завжди мають моноклональне походження. Вірус або активує деякі екстраординарні гени, або, частіше, є причиною генетичної нестабільності, внаслідок якої виникають нові генотипи. Широке епідеміологічне дослідження підтвердили причинний зв'язок між папіломавірусною інфекцією та частотою дисплазій шийки матки.

У жінок із дисплазією ШМ за результатами цитологічного дослідження ознаки HPV виявляються в 72,5 % випадків, за результатами ПЛР — у 90,1 %. Хронічна інфекція HPV високого ризику корелює з розвитком, існуванням і прогресією плоскоклітинної внутрішньо-епітеліальної неоплазії. Підтвердженням цього є той факт, що ДНК HPV за рецидивом відповідають типам, виявленим перед початком лікування. У 96–100 % випадків рецидивів дисплазій після проведеного лікування визначаються типи HPV високого ризику. За результатами багатьох досліджень, у 74 % випадків тяжкої дисплазії разом із HPV-інфекцією відбувається прогресування захворювання, тоді як за відсутності HPV-інфекції прогресування визначалося лише у 25 % хворих із різкою дисплазією.

Виявлення вірусу високоонкогенного ризику за СД вказує на необхідність зменшення контрольного періоду обстеження з 24 до 12 місяців, а за наявності ПД — до безпосередньої терапії. У багатьох країнах консервативне лікування проводиться хворим із CIN I та II. Проте в окремих випадках під час подальшого обстеження виявляють CIN III або інвазивний рак. Тому необхідно переглянути принципи ведення хворих із дисплазією I або II ступеня з тривалим перебігом. Більшість авторів рекомендують проводити обов'язкове кольпоскопічне та гістологічне дослідження.

Наразі серед скринінгових програм ранньої діагностики РШМ, що проводяться в різних країнах світу, найбільш ефективною визнано програму цитологічного скринінгу. Слід відзначити, що цитологічний скринінг у гінекології є особливим самостійним розділом цитологічної діагностики. Застосування даного методу раннього виявлення раку та іншої патології надто в жінок, які не пред'являють скарг, і вчасне проведення комплексу лікувально-оздоровчих заходів для виявленої патології дозволяють знизити смертність.

Гінекологічні профілактичні огляди та скринінг сприяють не лише профілактиці та ранній діагностиці раку, але й виявленню фонових і супутніх захворювань. Це вкрай важливо для оздоровлення жіночого населення у зв'язку з необхідністю підвищення народжуваності. Тому доцільно розширити віковий діапазон обстежуваних жінок — скринінг необхідно проводити від початку статевого життя жінки, не обмежуючи верхню вікову межу.

Для виконання поставлених завдань необхідно є підготовка кваліфікованих лікарів-цитологів і середніх медичних працівників. Тому слід виділити окремий фах лікаря-цитолога та розробити програму навчання з курсом цитологічного дослідження мазків із поверхні шийки матки та цервікального каналу під час цитологічного скринінгу в гінекології для підготовки студентів до самостійної роботи в системі охорони здоров'я.

Наразі не існує єдиного методичного керівництва з цитологічного скринінгу, також відсутні стандарти, державні програми та фах лікаря-цитолога, що значною мірою ускладнює навчання фахівців і впровадження методичних рекомендацій у практичну медицину.

Нижче розглядаються питання організації та методичні особливості проведення скринінгу та профілактичних оглядів у гінекології. Значну увагу приділено основам цитологічної діагностики та морфологічної характеристики загальних патологічних процесів.

Роль впровадження комплексного клініко-лабораторного та цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви в жінок з ендокринопатіями

Цитологічне дослідження є одним з основних методів морфологічного аналізу біологічного матеріалу. Воно полягає в оцінці характеристик морфологічної структури клітинних елементів у цитологічному препараті (мазку) з метою встановлення характеру проце-

су: непухлинного або злоякісного. Значення впровадження такого дослідження визначається необхідністю встановлення єдиних правил клінічного моніторингу, доправлення матеріалу в цитологічну лабораторію, приготування мазка, його фіксації, забарвлення та мікроскопії, оцінки результатів дослідження (опису характеру цитологічної картини та можливих патологічних змін). Правильна інформація про результати цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви має істотне значення для профілактики, ранньої діагностики онкологічних та інших захворювань шийки матки, підвищення ефективності проведеного лікування.

Гінекологічне дослідження шийки матки (кольпоскопічне дослідження, забір матеріалу виділень із шийки матки та піхви) мають право виконувати лікарі, які пройшли спеціалізацію з конкретного розділу кольпоскопічної діагностики, підвищення кваліфікації в установленому порядку, мають сертифікат фахівця, першу або вищу кваліфікаційну категорію. Цитологічне дослідження виділень із шийки матки та піхви мають право виконувати лікарі клінічної лабораторної діагностики (біологи із вищою освітою), які пройшли спеціалізацію з конкретного розділу цитологічної діагностики, підвищення кваліфікації в установленому порядку, мають сертифікат фахівця, першу або вищу кваліфікаційну категорію. Підготовчу роботу з комплексного клініко-лабораторного та цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви виконує фахівець із середньою медичною освітою, який має відповідний сертифікат (медичного технолога, медичного лаборанта, фельдшера-лаборанта або лаборанта).

Лікар-гінеколог проводить комплексне гінекологічне дослідження після підписання пацієнтом добровільної інформованої згоди і згідно із запропонованим алгоритмом (додаток 1) виконує забір матеріалу виділень із шийки матки та піхви. Середній медичний персонал проводить: прийом, макроскопічну оцінку якості (макроскопічний вигляд) отриманих мазків, їх реєстрацію, фіксацію та забарвлення; реєстрацію цитологічного висновку, архівацію препаратів; лікарі клінічної лабораторної діагностики проводять цитологічне (мікроскопічне) дослідження мазків, роблять висновки про характер патологічного процесу відповідно до розроблених алгоритмів цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви (додатки 2, 3).

Під час виконання морфологічних досліджень біологічного матеріалу співробітники мають дотримувати правил біологічної безпеки, збирання та видалення відходів, роботи з електроприладами та реактивами, пожежної безпеки відповідно до загальних правил безпеки під час роботи в клініко-діагностичній лабораторії [11].

Характеристика виконання цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви

Виконання дослідження включає кілька послідовних етапів:

— реєстрація клінічних даних;

- забір матеріалу;
- транспортування, приймання та реєстрація біологічного матеріалу;
- фіксація та забарвлення цитологічних препаратів виділень із шийки матки та піхви;
- мікроскопія цитологічних мазків;
- оцінка цитологічної картини під час мікроскопічного дослідження цитологічних препаратів виділень із шийки матки та піхви.

Реєстрацію клінічних даних проводить лікар-гінеколог із занесенням в електронну базу даних відповідно до розробленого алгоритму комплексного клініко-лабораторного дослідження виділень із шийки матки та піхви (додаток 1). Забір матеріалу виділень із шийки матки та піхви проводить лікар-гінеколог відповідно до розробленого алгоритму (додаток 1). До цитологічної лабораторії предметні скельця з виділеннями із шийки матки та піхви мають доправлятися в спеціальних контейнерах. Під час транспортування не допускається контакт предметного скла (з нанесеним нативним матеріалом) і бланка-направлення. Мазки повинні доправити до цитологічної лабораторії не пізніше одного дня після їх приготування. Співробітник лабораторії, який приймає матеріал, повинен перевірити маркування предметних скелець (на них мають бути нанесені код або прізвище пацієнтки, ідентичні коду та прізвищу в бланку-направленні матеріалу на дослідження) і правильність оформлення направлення. У бланку-направленні вказуються короткі відомості про пацієнтку (клінічний діагноз, проведене лікування тощо). У бланку-направленні лаборант повинен відзначити кількість і макроскопічний вид надісланих мазків, зареєструвати отримання матеріалу в журналі реєстрації біологічного матеріалу.

Особливості мікроскопічного дослідження виділень із шийки матки та піхви

Для отримання правильної інформації необхідно послідовно мікроскопічне вивчення всього цитологічного препарату. Огляд цитологічної картини проводять під малим збільшенням ($\times 10$), деталізацію обраних об'єктів — під великим збільшенням ($\times 20-40$); далі мікроскопічне вивчення мазка виконується під імерсійним об'єктивом ($\times 100$). Спочатку проводять систематичне вивчення полів зору по краю препарату. Потім мазок досліджують методом «систематичного перехресного дворазового кроку», що дозволяє практично без пропуску вивчити кожен міліметр площі препарату.

Оцінка результатів морфологічного дослідження (цитологічної картини) виділень із шийки матки та піхви

Мета цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви — правильно оцінити цитологічну картину та встановити відсутність або наявність патологічних змін. Оцінка цитологічної картини виділень

із шийки матки та піхви має включати опис відповідних параметрів, характеристику клітин, міжклітинної речовини тощо. Висновок має відповідати прийнятій класифікації хвороб.

Оцінка цитологічної картини мазків виділень із шийки матки та піхви має включати опис таких параметрів (характеристик):

- тло препарату, наявність і характер проміжної речовини;
- кількість і розташування клітин, утворення комплексів або структур, характер клітинних контурів;
- розміри та форма клітин;
- форма та розміри ядра, локалізація в цитоплазмі й ступінь забарвлення;
- ядерно-цитоплазматичне співвідношення;
- характер будови хроматину;
- наявність ядерця, їх кількість, форма, розмір, чіткість контурів;
- наявність і число мітозів (у тому числі атипових);
- наявність багатоядерних клітин;
- наявність молодих клітинних форм;
- об'єм цитоплазми, рівномірність забарвлення, чіткість контурів;
- наявність цитоплазматичних включень, вакуолізація;
- наявність ознак дистрофії.

Цитологічний висновок реєструється на електронних або паперових носіях, що зберігаються в лабораторії протягом трьох років; бланки з результатами цитологічного дослідження вклеюються в історію хвороби та зберігаються 25 років. За умов використання інформаційно-обчислювальних систем (комп'ютерної техніки) цитологічні висновки вводяться в електронну історію хвороби. Препарати без ознак патологічних змін не зберігаються, піддаються спеціальній обробці (дезінфікуючими розчинами) відповідно до правил біологічної безпеки. Препарати з ознаками патологічних змін (з цитологічною картиною специфічного запалення або онкологічних захворювань) архівуються та зберігаються протягом 20 років. Архів цитологічних препаратів формують відповідно до рішення завідуючого лабораторією. Препарати з архіву мають видаватися за письмовим запитом лікуючого лікаря або іншого відповідального співробітника лікувально-профілактичного закладу.

Оцінка правильності цитологічного висновку під час дослідження виділень із шийки матки та піхви

Оцінка правильності висновку цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви проводиться за збігом цитологічного висновку з патогістологічним діагнозом. Результат цитологічного дослідження враховується незалежно від того, у якій формі його сформульовано — чи у стверджувальній, чи у ймовірній. Це означає, що збігом вважається, якщо стверджувальний або ймовірний цитологічний висновок збігається із патогістологічним діагнозом. Під час дослідження

новоутворень збігом вважається встановлення цитологічного діагнозу за основною формою, навіть якщо не вказано або не збігається ступінь диференціювання пухлини.

У низці випадків стверджувальний або ймовірний цитологічний діагноз може правильно верифікувати характер процесу, хоча патогістологічне дослідження не підтверджує цитологічного діагнозу (матеріал для гістологічного дослідження отримано невдало: не з осередку ураження, матеріалу бракує для повноцінного патогістологічного дослідження тощо). Враховується термінологічна відповідність або невідповідність встановленого діагнозу прийнятим цитологічним класифікаціям.

Внутрішньолaboratorна оцінка правильності цитологічного висновку проводиться у цитологічній лабораторії систематично (щоденно). Принцип оцінки правильності полягає в такому: висококваліфікований фахівець (відповідальний за якість досліджень співробітник) проводить негайне повторне дослідження виділень із шийки матки та піхви, що викликають складності інтерпретації патологічних змін. Обговорення цитологічної картини досліджуваного препарату проводиться за мікроскопом; в обговоренні беруть участь відповідальний за якість досліджень співробітник і лікар, який проводив дослідження. За потреби (складний діагностичний випадок) до обговорення залучається завідувач лабораторії та всі її співробітники, що здійснюють цитологічне дослідження виділень із шийки матки та піхви. Проводиться консультація з провід-

ними фахівцями-цитологами в особистій співбесіді або за допомогою телемедицини. Уточнюються дані обстеження пацієнта з клініцистами лікувального закладу.

Лабораторія обов'язково повинна брати участь у системі зовнішньої оцінки якості, що проводиться установою, яка має відповідну ліцензію на проведення міжлабораторної оцінки якості лабораторних досліджень, у тому числі цитологічних. У контрольовані лабораторії розсилаються реальні цитологічні мазки, забарвлені відповідно до застосовуваного в лабораторії методу забарвлення препаратів, а також цифрові мікрофотографії або віртуальні препарати. У разі виявлення помилкових цитологічних результатів необхідно провести навчання персоналу з метою виявлення помилок.

Висновки

1. Результати наших досліджень свідчать, що використання алгоритму комплексного клініко-лабораторного дослідження виділень із шийки матки та піхви дозволяє проводити лікувально-оздоровчі заходи щодо виявленої патології та знизити частоту пізніх стадій раку шийки матки та смертності з приводу даного захворювання.

2. На підставі аналізу результатів багатоцентрових скринінгових досліджень і власних спостережень визначено оптимальний алгоритм комплексного клініко-лабораторного дослідження виділень із шийки матки та піхви, що рекомендується для широкого впровадження в клінічну практику.

Додаток 1. Алгоритм і порядку комплексного клініко-лабораторного і цитологічного дослідження виділень із шийки матки та піхви

Дослідження № _____
 Дата _____
 Прізвище, ім'я, по батькові _____
 Адреса _____
 Дата початку перших менструацій _____
 Початок статевого життя з _____ років
 Вагітність _____ так _____ ні, _____ кількість
 Викидні _____ так _____ ні, аборт _____ так, _____ ні, _____ кількість
 Роди _____ так, _____ ні, _____ кількість
 Діти _____ так, _____ ні, _____ кількість, _____ хлопчик, _____ дівчинка
Характеристика оваріально-менструального циклу:
 Тривалість _____ День циклу _____ Клімакс _____ Менопауза (тривалість) _____
 Аменорея — I—I _____ Вагітність (термін) _____
 Останні менструації з _____ по _____
 Клінічний діагноз _____
 Попередні цитологічні дослідження № _____ дата _____
 Патогістологічні дослідження _____
Дані про попередні хірургічні втручання на шийці матки:
 Радіохвильова терапія (дата) _____ Криодеструкція (дата) _____
Дані про попереднє лікування запального процесу шийки матки:
 Дата _____ Тривалість _____ Кількість _____
 Лікування гормональними препаратами (тривалість) _____
 Контрацепція _____ ВМС _____ per os _____ Вагінально _____ Тривалість _____

Матеріал для дослідження взято:

- із піхви;
- цервікального каналу;
- матки.

Спосіб одержання матеріалу:

- пункція;
- зскрібок;
- відбитки;
- мазки;
- аспірат.

Макроскопічна характеристика піхвової частини шийки матки

Розміри піхвової частини шийки матки:

- норма;
- гіпертрофія;
- атрофія.

Топографо-анатомічні відхилення піхвової частини матки, склепіння та стінок піхви:

- розриви;
- рубці;
- випадіння.

Результати розширеної кольпоскопії (3% розчин оцтової кислоти, розчин Люголя)

Осередкові зміни піхви та шийки:

- передня, задня губа;
- стінки та склепіння піхви;
- зовнішнє вічко;
- цервікальний канал.

Розміри осередків _____ .

Форма осередків:

- округлі;
- картоподібні.

Колір:

- блідо-сірий;
- блідо-рожевий;
- яскраво-червоний;
- темно-червоний;
- брудно-сірий;
- білий.

Консистенція:

- м'яка;
- щільна;
- флюктуюча.

Характер поверхні:

- гладенька;
- бугриста;
- сосочкоподібна;
- виразкувата;
- дрібнозерниста;
- великозерниста.

Поліпи цервікального каналу

Проростання:

- у параметральну клітковину;
- сусідні органи малого таза.

Регіонарні метастази

Віддалені метастази

Додаток 2. Мікроскопічна характеристика виділень із шийки матки та піхви

Оцінка гормонального тла в мазках із бічного склепіння піхви:

- визначення індексу дозрівання _____ %;
- визначення каріопікнотичного індексу _____ %;
- визначення еозинофільного індексу _____ %.

Напівкількісна оцінка захисних клітинних реакцій:

- нейтрофільні гранулоцити _____ шт.;
- макрофаги _____ шт.;
- еозинофіли _____ шт.;
- лімфоцити _____ шт.

Фагоцитоз мікрофлори:

- нейтрофіли;
- макрофаги.

Наявність мікроорганізмів:

- лактобацили;
- інші палички бактеріальної флори _____;
- нитчасті форми бактерій:
- *L. trichoides*;
- *Leptotrix*;
- актиноміцетоподібні;
- коки:

1) диплококи:

- внутрішньоклітинно;
- позаклітинно;

2) кокобацилярна мікрофлора (гарднерели):

- коки;

- палички мобілунокс;

- ключові клітини;

— трихомонади;

— гриби роду *Candida*;

— невегетуючі бластоспори;

— брунькуючі форми;

— псевдоміцелій;

— справжній міцелій.

Морфологічна характеристика

Клітини багат шарового плоского епітелію

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення:

- у нормі;
- зсунуто в бік ядра.

Морфологія ядра:

- багатоядерність;
- зміна форми;
- гіперхромія;
- гіпохромія;
- патологія ядерцець.

Мітози:

- нормальні;
- патологічні.

Дискаріоз

Ендоцитоплазматичні включення типу вакуолей:

- приядерне розташування в кількості _____ .

- Схильність клітин до ороговіння:
 — «лакове» забарвлення цитоплазми;
 — витягнута форма клітин;
 — пікноз ядер.

Клітини залозистого епітелію:

- реактивні зміни;
- проліферація;
- гіперсекреція слизу;
- гіперплазія;
- наявність вакуолей;
- зміни в ядрах;
- патологія ядерця.

Наявність клітин метаплазованого епітелію:

- зріла метаплазія;
- незріла метаплазія.

Висновок за алгоритмом I порядку:

Показники гормонального тла відповідають:

- I фазі циклу;
- II фазі циклу;

— ановуляторній фазі циклу.

Характер запального процесу:

- гострий;
- хронічний;
- специфічний;
- гранулематозний;
- із вираженим алергічним компонентом;
- без вираженого алергічного компонента.

Підозра на наявність внутрішньоклітинного паразитизму:

- герпес;
- хламідії;
- папіломавірусна інфекція.

Рекомендації про необхідність проведення поглибленого обстеження:

- гістологічного;
- культурального;
- використання імуноспецифічних методів.

Повтор цитологічного дослідження через _____ міс.

Додаток 3. Алгоритм II порядку проведення цитологічної диференціальної діагностики цервікоінтраепітеліальної неоплазії (CIN)

Цитологічна характеристика мазка

Кількісно-якісна характеристика

Лейкоцити:

- Нейтрофіли:
- поодинокі;
- багато;
- суцільні поля.
- Еозинофіли _____ шт.
- Лімфоцити _____ шт.
- Еритроцити:
- поодинокі;
- багато.
- Плазматичні клітини.
- Гістіоцити.

Епітеліальні клітини багатошарового плоского епітелію

Розташування в мазках:

- окремі;
- тяжі;
- шари;
- групи;
- острівці неправильної форми;
- клітинні комплекси.

Великі багатогранні поверхневі клітини:

- із блідо-рожевою цитоплазмою;
- зі слабкобазофільною цитоплазмою;
- із дрібними центральними пікнотичними ядрами.

Проміжні клітини:

- із темними гомогенними центральними розташованими ядрами;
- із компактною цитоплазмою;
- з оксифільною цитоплазмою.

Клітини залозистого епітелію цервікального каналу

Характер розташування в мазках клітин залозистого епітелію:

- Дрібні групи у вигляді фігур:
- «частоколу»;
- «бджолиних стільників».
- Острівці.
- Тяжі з метаплазованих резервних клітин.
- Шари з метаплазованих резервних клітин.
- Залозистоподібні комплекси.

Високі призматичні секреторні клітини:

- зі світлою ажурною цитоплазмою;
- із базофільною цитоплазмою та розташованими ексцентрично ядрами округлою форми.

Високі в'їчасті клітини з розташованими:

- базально-округлими ядрами;
- овальними ядрами.

Дрібні кубічні резервні клітини з мізерною дрібно-вакуолізованою цитоплазмою та центральними округлими ледве гіперхромними ядрами.

Дрібні незрілі метапластичні резервні клітини з ознаками початку епідермізації.

Зрілі метапластичні резервні клітини плоскоклітинного типу з округлими вакуолізованими ядрами та компактною оксифільною цитоплазмою.

Ендоетріальні залозисті клітини:

- дрібні кубічні;
- низькопризматичні з темними округлими ядрами;
- розташовані поодинокі у вигляді окремих дрібних щільних груп.

Ознаки дегенерації клітин епітелію шийки матки:

- збільшення кількості цитоплазми;

- зменшення кількості цитоплазми (зникнення) й утворення «голих» ядер;
- жирова дистрофія цитоплазми;
- гідропічна дистрофія цитоплазми;
- каріорексис;
- утворення навколоядерних «гало»;
- клітинний пікноз;
- кератинізація поверхневих клітин;
- щільна гомогенна цитоплазма жовто-рожевого кольору;
- щільна гомогенна цитоплазма цеглино-рожевого кольору;
- атрофія ядер;
- зникнення ядер;
- апоптоз;
- цитоліз.

Ознаки проліферації клітин епітелію шийки матки:

- збільшення ядра та цитоплазми;
- збільшення ДНК в ядрах;
- багат шарове розташування клітин;
- збільшення кількості клітин у мазку;
- наявність багатоядерних клітин;
- формування численних морфологічних структур:
 - шарів і тяжів, характерних для плоскоепітеліальних елементів;
 - залозистоподібних;
 - розеткоподібних;
 - сосочкових;
 - у вигляді бджолиних стільників для залозистих клітин;
 - комплексів.

Ознаки малігнізації (аноплазії) епітеліальних клітин

- Атипія ядра:
- різке збільшення ядер;
- різке порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік ядра.
 - Нерівномірна та неправильна структура хроматину.
 - Анізохромія.
 - Гіперхромія.
 - Гіпохромія.
 - Неправильність контуру ядер із наявністю:
 - вдавлень;
 - бухт;
 - бугристості.
 - Потовщення ядерної мембрани.
 - Ядерний поліморфізм, анізонуклеоз із наявністю гігантських форм.
 - Гіпертрофія ядерців.
 - Різке збільшення вмісту ДНК.
 - Утворення подвійних і численних ядер.
 - Поява мітозів.
 - «Голі» ядра.
- Атипія клітин:
 - Різке збільшення розмірів тіла.
 - Різкий клітинний поліморфізм.
 - Різкий клітинний анізоцитоз.

- Макрофагія атипичних ядер.
- Поява клітин-симпластів.
- Втрата ознак клітинно-тканинного типу.
- Різке зниження вмісту глікогену в ШК-позитивних речовинах цитоплазми.
 - Наростання активності лізосомних і гліколітичних ферментів.
 - Збільшення кількості клітинних структур (групи, шари).
 - Глибока вакуолізація.
 - Зникнення чітких клітинних контурів.
 - Поява комплексів клітин.

Висновок за алгоритмом II порядку Цитоморфологічна характеристика відповідає цитограммі:

- без атипії епітеліальних клітинних елементів
- з атипією клітин плоского епітелію
- з атипією клітин залозистого епітелію за рахунок:
 - запального процесу
 - **CIN (слабкої дисплазії):**

1. Епітеліальні клітини.

1.1. Клітини плоского епітелію. Поверхневі, проміжні та базальні з ознаками атипичної проліферації, дискаріозу.

1.2. Клітини залозистого епітелію. Багато призматичних клітин секреторного типу, що утворюють залозистоподібні, сосочкоподібні структури та скупчення типу бджолиних стільників.

1.3. Метаплазовані резервні клітини, незрілі з плоскоклітинною диференціацією.

Багато дрібних незрілих і невелика кількість зрілих метаплазованих клітин плоскоклітинного типу, що утворюють поліморфні структури та групи.

- **CIN II (помірної дисплазії):**

1. Зрілі метаплазовані резервні клітини, групи, шари, синцитії.

2. Високий вміст глікогену в поверхневих і проміжних клітинах, зрілих метаплазованих елементах.

3. Ознаки дегенерації епітеліальних клітин.

4. Ознаки проліферації.

- **CIN III (різкої дисплазії, малігнізованої дисплазії, Ca in situ):**

1. Ознаки малігнізації.

1.1. Атипичні ядра: збільшення в розмірах, багатоядерність, поліморфізм, грубий хроматин, вакуолізація, патологія ядерців.

1.2. Атипичні клітини.

1.3. Утворення клітинних комплексів.

Загальний висновок

Цитоморфологічна характеристика відповідає цитограммі:

- без атипії епітеліальних клітинних елементів;
- з атипією клітин _____ епітелію за рахунок запального процесу, **CIN I (слабкої дисплазії), CIN II (помірної дисплазії), CIN III (різкої дисплазії, малігнізованої дисплазії, Ca in situ), злоякісного процесу _____.**

Список літератури

1. Jemal A., Bray F., Melissa M., Ferlay J. et al. *Global cancer statistic // Cancer J. for Clinicians.* — 2011. — 61(2). — 69-90.

2. Ferlay J., Shin Hai-Rim, Bray F. et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Intern. J. Cancer.* — 2011. — 127(12). — 2893-2917.

3. Arbyn M., Castellsagué X., de Sanjosé S. et al. *Worldwide burden of cervical cancer in 2008 // Ann. Oncol.* — 2011. — 22(12). — 2675-86.

4. *World Health Organisation Programs and Projects, Cancer Screening and Early Detection of Cancer // J. Med. Screen.* — 2008. — 12. — 35-40.

5. *Рак в Україні 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* — Київ, 2012. — 13. — 124 с.

6. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. *Рак в Україні, 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Гол. ред. І.Б. Щепотін: Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* — Київ, 2010. — 11. — 107 с.

7. Homer M.J., Ries L.A.G., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975–2006, National Cancer Institute, Bethesda.* — 2009. — http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.

8. *World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice.* — Geneva, 2006. — 284 p.

9. Mandel J.S., Smith R. *Principles of Cancer Screening. Cancer. Principles & Practice of Oncology / Ed. by V.T. De Vita, Jr.S. Hellman, S.A. Rosenberg.* — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, 2008. — 659-676.

10. *Випуск 78 «Охорона здоров'я» Довідника кваліфікаційних характеристик професій. Наказ МОЗ України № 117 від 29.03.2002 року.*

11. *Правила облаштування, техніки безпеки та виробничої санітарії при роботі в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів, інститутів і навчальних закладів, Законодавство України про охорону праці.* — К., 1995.

Отримано 13.05.15 ■

Хоперія В.Г., Ларина О.С., Гузь О.О., Коваленко М.В.
Український научно-практичний центр ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МЗ України, г. Київ

КОМПЛЕКСНОЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫДЕЛЕНИЙ ИЗ ШЕЙКИ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

Резюме. Цитологическое исследование является одним из основных методов морфологического анализа биологического материала. Оно заключается в оценке характеристик морфологической структуры клеточных элементов в цитологическом препарате (мазке) с целью установления характера процесса — неопухолового или злокачественного. Значение внедрения такого исследования определяется необходимостью установления единых правил клинического мониторинга, доставки материала в цитологическую лабораторию, приготовление мазка, его фиксации, микроскопии, оценки результатов исследования (описание характера цитологической картины и возможных патологических изменений). Правильная информация о результатах цитологического исследования выделений из шейки матки и влагалища имеет существенное значение для профилактики, ранней диагностики онкологических и других заболеваний шейки матки, повышения эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: эндокринопатии, шейка матки, цитологическое исследование выделений.

Khoperiia V.H., Larina O.V., Huz O.O., Kovalenko M.V.
Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine
Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COMPLEX CLINICAL-LABORATORY AND CYTOLOGICAL STUDY OF CERVICAL AND VAGINAL DISCHARGE IN WOMEN WITH ENDOCRINOPATHIES

Summary. Cytological examination is one of basic methods for morphological analysis of biological material. It consists in the evaluation of characteristics of the morphological structure of cellular elements in cytological specimen (smear) in order to establish the nature of the process: non-neoplastic or malignant. The value of implementation of such a study is determined by the need to establish the uniform rules for clinical monitoring, delivery of material in cytological laboratory, smear preparation, its fixation, microscopy, evaluation of the findings (description of the nature of cytological pattern and possible pathological changes). Correct information about the results of cytology of cervical and vaginal discharge is essential to the prevention, early diagnosis of cancer and other diseases of the cervix, increasing the effectiveness of the treatment.

Key words: endocrinopathies, uterine cervix, cytological study of discharge.