

Цитологічна характеристика цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок з розладами репродуктивної функції

Е.О. Кіндратів

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті наведені дані аналізу результатів цитологічного дослідження зскрібків з шийки матки у безплідних жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією. Забір матеріалу проводили у середній фолікулярній фазі оваріально-менструального циклу (8–13-й день циклу) перед проведенням розширеного кольпоскопічного дослідження. Аналіз одержаних нами результатів цитоморфологічного дослідження свідчить про існування певного зв'язку між цитологічною, клінічною та гістологічною картинами диспластичного процесу. Проте кореляція не завжди була адекватною. За допомогою цитоморфологічного методу диспластичні зміни (III клас) епітеліальних клітин встановлені у 146 випадках, що складає 58,4%. Цитограми іноді відображали незмінений епітелій та запальний процес (18,4%), за наявності дисплазії, яка діагностована шляхом гістологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Ключові слова: цитологічне дослідження, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, безпліддя.

Безпліддя у шлюбі залишається однією з найбільш актуальних проблем репродуктивної медицини. Його частота за останні п'ять років збільшилася з 18% до 27% і, на жаль, має тенденцію до зростання. Найбільш поширеними формами жіночого безпліддя, за даними ВООЗ, є трубноперитонельна (50–60%), ендометріоз (40–60%), гормональні розлади (30–40%), патологія матки (15–20%). Більш ніж у 60–70% випадків має місце комбінація двох і більше форм [2–4, 16].

Однією з найбільш поширених форм є запальні захворювання статевих органів, які складають основну генітальну патологію у жінок (38,2%). Сучасними дослідженнями встановлена висока частота (16,8%) папіломавірусної інфекції (ПВІ) шийки матки (ШМ) у жінок з розладами репродуктивної функції, що свідчить про роль ВПЛ-уражень ШМ в розвитку безпліддя [2–4, 15]. З іншого боку, інфекція спричинює розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН). ЦІН, асоційована з ПВІ, є одним з етапів розвитку раку шийки матки [1, 8, 13].

Рівень захворюваності на рак ШМ (РШМ) у більшості розвинутих країн залишається достатньо високим і, за даними ВООЗ, рівень смертності від РШМ не має тенденції до зниження [5, 7].

Незважаючи на прогрес у діагностиці захворювань ШМ, цитологічний метод залишається одним з основних [6, 9–12, 14]. Тому одним з превентивних заходів охорони здоров'я щодо раннього (доклінічного) виявлення РШМ є організація та запровадження цитологічного скринінгу. Чутливість цитологічного дослідження патології ШМ, за даними різних дослідників, становить від 66% до 83%. Причиною хибнонегативних цитологічних відповідей є поганий забір матеріалу для цитологічного дослідження,

взяття мазків після спринцювання, статевих стосунків, введення до піхви лікарських засобів, неякісне забарвлення і фіксація матеріалу, помилкова інтерпретація цитологічних даних [5, 12].

Мета дослідження: проведення аналізу результатів цитологічного дослідження зскрібків з ШМ у жінок з безпліддям, в яких при гістологічному дослідженні верифікована ЦІН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене комплексне клініко-морфологічне обстеження 250 жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції. Діагностування ЦІН здійснювали з використанням класифікацій пухлин ВООЗ: Патологія і генетика пухлин молочної залози і жіночих статевих органів (F.A. Travassoli, Devilee, 2003), Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (1995) та Міжнародна гістологічна класифікація пухлин ВООЗ № 13.

Залежно від ступеня важкості ЦІН всі випадки розділені на три групи: 1-а група – 110 випадків з легким ступенем ЦІН (ЦІН-I); 2-а група – 86 випадків з ЦІН помірного ступеня (ЦІН-II); 3-я група – 54 випадки з ЦІН важкого ступеня (ЦІН-III). Середній вік жінок з диспластичними процесами ШМ $29,4 \pm 1,3$ року. Контрольну групу склали 30 жінок з розладами репродуктивної функції, у яких при гістологічному дослідженні цервікальних біоптатів не виявлено жодної патології ШМ. Середній вік пацієнток контрольної групи склав $23,9 \pm 0,82$ року.

З метою виявлення особливостей цитологічних змін клітинних популяцій цервікального зскрібка у жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції були досліджені мазки у середній фолікулярній фазі оваріально-менструального циклу (8–13-й день). Забір матеріалу проводили перед проведенням розширеного кольпоскопічного дослідження. Біоматеріал для цитологічної діагностики отримували за допомогою одноразових щіточок Cervix-Brush з поверхні екзоцервіксу, нижньої третини ендцервіксу та перехідної зони; його наносили на знежирене скло, маркували, висушували на повітрі та фіксували в суміші спирту з ефіром (50:50), забарвлювали за Романовським–Гімзою і Папаніколау в модифікації Руденко згідно зі стандартною методикою. Цитограми класифікували згідно з класифікацією Папаніколау (Pap-smear-teast).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного цитологічного дослідження зскрібків з ШМ у жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції виявляли зміни епітелію дегенеративного, регенераторного, запального та диспластичного характеру.

Клітини з різною вираженістю дегенеративних змін, поліморфні, мають нерівну окресленість. Цитоплазма з

поліхромазією та/або псевдоозинофілією, прозора або дещо піниста. Спостерігали дрібнокрапельну вакуолізацію, яка розташовувалася по всій цитоплазмі. Ядра епітеліальних клітин округлої форми, з вираженою ядерною мембраною, дифузно розміщеним хроматином. Серед таких епітеліоцитів знаходилися клітини із пікнотичними ядрами, а також з їхньою фрагментацією або лізісом. У деяких клітинах відзначали різку гіпохромність, ядерця не визначали.

Патогномонічною ознакою папіломавірусного інфікування є наявність в цитограмах клітин з балонною дистрофією – койлоцитів. Койлоцит утворюється у результаті проникнення вірусу у клітину з подальшою їхньою репродукцією і є специфічною маркерною клітиною багатошарового плоского епітелію поверхневого і проміжного шарів ШМ.

Визначають койлоцити двох типів. Першого типу койлоцити характеризуються невеликими пікнотичними ядрами з достатньо великою перинуклеарною зоною просвітлення, різко відмежованою оксифільною цитоплазмою. Такі клітини частіше спостерігають в мазках з ознаками диспластичного процесу легкого ступеня та у жінок з наявністю кондиломатозних вегетацій, оскільки виходять з клітин поверхневого шару.

Другий тип койлоцитів характеризується більш великим ядром з нечітко визначеною структурою хроматину. Ядра неправильної форми з нерівним окресленням з множинними інвагінаціями та випинаннями. Навколо ядра є невелика зона просвітлення. Їх частіше визначають при змінах епітелію сполучених з інтраепітеліальними ураженнями високого ступеня.

Запальна інфільтрація представлена в основному нейтрофільними гранулоцитами та лімфоцитами, у незначній кількості – макрофагами. Нейтрофільні лейкоцити виявляють у стані фагоцитозу і/або розпаду. У збережених лейкоцитах спостерігаються фагоцитовані бактерії, фрагменти клітин та ядер.

Макрофаги неправильної форми, овальні, з нерівномірним розподілом хроматину, в цитоплазмі наявні вклучення. У випадках наявності папіломавірусної інфекції виявляють макрофаги гігантських розмірів з ядром видовженої форми та ніжнозернистим хроматином.

Інтенсивність запального інфільтрату залежала від наявності певного збудника чи асоціативних форм генітальної інфекції. Від вираженості запального фону залежить інтенсивність дистрофічних змін епітеліальних клітин. При вираженому запаленні епітеліальні клітини з різко збільшеним ядром. Структура хроматина порушена, петлі хроматина чергуються з пустотами, на цьому фоні чітко контуруються ядерця. Дегенерація ядер також проявляється гомогенізацією хроматину, при цьому в цитологічних препаратах відзначають розмити структуру ядра.

У цитограмах репаративні зміни проявляються у збільшенні розмірів клітини та підвищенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Диспропорційно збільшені ядра, інколи удвічі, з однорідною структурою хроматину, з гіпер- або гіпохромазією. Ядра овальної форми з гладенькою потовщеною мембраною. Ядерця збільшені, однакових розмірів і форми. Цитоплазма масивна, ніжна, іноді вакуолізована. Межі клітин нечіткі.

На фоні хронічного запального процесу з боку епітелію спостерігали зміни адаптативного характеру – проліферацію, плоскоклітинна метаплазія, гіперкератоз та паракератоз. Клітини метаплазованого епітелію нагадують парабазальні, розміщуються головним чином розрізано, інколи невеликими групами. Ядра з незначною гіперхромією з рівномірним розташуванням хроматину, займають більшу частину цитоплазм. Цитоплазма забарвлена інтенсивно. У разі зрілої плоскоклітинної метаплазії визначають клітини з відростками цитоплазми, так звані клітини-павучки.

Про наявність гіперкератозу свідчить наявність дрібних поліморфних (округлої, овальної, витягнутої або полігональної форми) клітин плоского епітелію, розміщених розрізано або невеликими пластами. Ядра пікнотичні, округлі, овальні чи паличкоподібні, з центральним розміщенням. Серед них зустрічаються без'ядерні лусочки плоского епітелію оранжевого чи рожевого кольору.

Паракератоз проявляється посиленням щільності і забарвлення цитоплазми в дрібних клітинах з пікнотичними ядрами. При гіперкератозі зустрічаються без'ядерні «лусочки». Багатошаровий сквамозий епітелій проміжних шарів характеризується базофільною цитоплазмою та поліморфними, гіперхромними ядрами. Хроматин зернистий, розміщений рівномірно.

У мазках при дисплазії легкого ступеня спостерігається гіперплазія клітин базального і парабазального шарів, клітинний і ядерний поліморфізм, збільшення мітотичної активності. Клітини проміжного та функціонального шарів лишалися без змін.

При помірній дисплазії частина епітелію представлена клітинами витягнутими, овальними, щільно прилягаючими одна до одної. Ядра круглі, витягнуті або овальні, гіперхромні. Спостерігаються мітози, у тому числі й патологічні. Цитологічно в мазках виявляють клітини типу базальних, парабазальних і проміжних шарів. Характерний ядерно-цитоплазматичний зсув на користь ядра: збільшення ядра, груба структура хроматину. Цитоплазма слабо базофільна, добре виражена. Поряд зі зміненими клітинами в мазках зустрічаються клітини без змін, тобто характерні для проміжного та функціонального шарів.

У зскрібках з ШМ, в яких діагностована важка дисплазія, спостерігали значну кількість клітин базального та парабазального іноді проміжного шарів, які утворюють комплекси. Відзначали виражений поліморфізм ядра. Спостерігався значний ядерно-цитоплазматичний зсув. Ядра поліморфні, контури їхні іноді нерівні, хроматин грубий. Ядерця в ядрах зустрічались рідко. Виявляли двоядерні клітини. У мазках іноді можна було бачити гігантські клітини з великим ядром. Цитоплазма таких клітини вакуолізована. Форма окремих клітин неправильна. Але відзначали однотипність змін ядра та цитоплазми в багатьох клітинах. Клітини зберігали чіткі межі і їх диференціювали за належністю до того чи іншого шару багатошарового плоского епітелію.

Під час оцінювання цитологічних препаратів хворих, в яких при кольпоскопічному дослідженні були виявлені кондиломатозні вегетації ШМ, установлено, що основною цитологічною ознакою ПВІ була наявність койлоцитарної атипії, виявлена у 45 (18%) пацієнток.

Для цієї групи хворих типовим було поєднання ознак ПВІ, серед яких провідне місце посідали двоядерні та багатоядерні клітини. Для великої кількості клітин різних шарів епітелію, переважно поверхневого та проміжного, характерний клітинний і ядерний поліморфізм. Насамперед епітеліальні клітини мали збільшені розміри гіперхромних ядер. До того ж мала місце наявність двоядерних клітин, клітин з ядром у стані неповного поділу. Однак у разі досить вираженого ядерного атипізму звертає на себе увагу однотипність цих змін. У деяких препаратах траплялися поодинокі гігантські клітини з великими ядрами. У 12 (4,8%) жінок у мазках разом із нормальними і запальнозміненими клітинами проміжного та парабазальних шарів виявляли невелику кількість койлоцитів.

Оскільки найбільш правильним і точним є цитологічний опис за Папаніколау, результати дослідження ми співставили з класами згідно з класифікацією (таблиця).

За допомогою цитоморфологічного методу диспластичні зміни (III клас) епітеліальних клітин встановлені у 146 випадках, що складає 58,4%. Найвищий відсоток зіставлення

Цитологична характеристика диспластичних процесів у жінок з ЦІН при розладах репродуктивної функції

Клас мазка за Папаніколау	Характеристика виявлених цитологічних змін	Групи дослідження					
		ЦІН-I, n=110		ЦІН-II, n=86		ЦІН-III, n=54	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
I	Незмінений епітелій	8	7,3	2	2,3	-	
IIa	Запальний процес	17	15,5	14	16,3	5	9,3
IIб	Проліферація, метаплазія, гіперкератоз (при відповідній клінічній картині трактують як поліп, проста лейкоплакія, ендocerвікоз)	19	17,3	13	15,1	11	20,4
IIIa	Слабка, помірна дисплазія на фоні доброякісних процесів і незміненого епітелію	58	52,7	46	53,5	12	22,2
IIIб	Виражена дисплазія плоского епітелію на фоні доброякісних процесів і в ділянці незміненого епітелію	3	2,7	7	8,1	20	37,03
IV	Підозра на малігнізацію, можливо, внутрішньоепітеліальний рак	-	-	1	1,2	3	5,6
V	Рак	-	-	-	-	-	-
VI	Мазок неінформативний (матеріал взято неправильно)	5	4,5	3	3,5	3	5,6

був характерний для класу IIIa та склав 46,4%: при ЦІН-I – 52,7%, при ЦІН-II – 53,5%. Цей клас результату був встановлений і при ЦІН-III – у 22,2% жінок. Важка дисплазія (клас IIIб) підтвердилася гістологічно у 37,03% пацієнток.

Слід відзначити, що у 4 (1,6%) випадках цервікальних мазків виникла підозра щодо малігнізації (клас IV). Серед клітин багатошарового плоского епітелію з диспластичними змінами виявляли клітини з морфологічними ознаками злоякісності. Останні малочисельні, розміщені поодинокі або утворювали невеликі групи з 2–3 клітин. Клітини поліморфні. Ядра їхні різко збільшені, спостерігався виражений зсув ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Контури ядер нерівні, структура хроматина глибока. У трьох таких випадках (5,6%) під час гістологічного дослідження біоптату ШІМ верифікована ЦІН-II, а в одному випадку (1,2%) – ЦІН-II.

Аналізуючи проведені цитологічні дослідження, звертають на себе увагу результати, в яких є нормальна цито-

грама (клас I – «незмінений епітелій»). Частіше цей клас (7,3%) був діагностований у жінок з верифікованою у подальшому обстеженні ЦІН-I. Неінформативні мазки, які отримані в результаті неправильного забору матеріалу, склали 4,4%.

ВИСНОВКИ

Аналіз одержаних результатів цитоморфологічного дослідження шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії свідчить про існування певного зв'язку між цитологічними, клінічною та гістологічною картинами диспластичного процесу. Проте кореляція цитологічних картин із кольпоскопічними даними не завжди адекватна. Цитологічні мазки іноді відображали незмінений епітелій та запальний процес за наявності внутрішньоепітеліального ураження, яке встановлено шляхом гістологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Цитологическая характеристика цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин с нарушением репродуктивной функции Э.А. Киндратив

В статье приведены данные результатов цитологического исследования соскобов шейки матки у бесплодных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Забор материала проводили в средней фолликулярной фазе овариально-менструального цикла (8–13-й день цикла) перед проведением расширенного кольпоскопического исследования. Анализ полученных результатов цитоморфологического исследования свидетельствует о существовании определенной связи между цитологической, клинической и гистологической картинами диспластического процесса. Однако корреляция не всегда была адекватной. С помощью цитоморфологического метода диспластические изменения (III класс) эпителиальных клеток установлены в 146 случаях, что составляет 58,4%. Цитограммы иногда отображали неизмененный эпителий и воспалительный процесс (18,4%) при наличии дисплазии, которая диагностирована путем гистологического исследования биопсионного материала.

Ключевые слова: цитологическое исследование, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, бесплодие.

Cytological description of the cervical intraepithelial neoplasia for women with reproductive function disorders E.O. Kindrativ

The article presents the results of data analysis cytology scraping cervix in infertile women with cervical intraepithelial neoplasia. Collection of material was held in middle follicular phase of the menstrual cycle (8–13 days of the cycle), before the extended colposcopic study. The analysis of our results of the cytomorphological study indicates the existence of some connection between cytological, histological and clinical characteristics dysplastic process. However, a correlation wasn't always adequate. The dysplastic changes (class III) for epithelial cells were established in 146 cases with help a cytomorphological method, accounting for 58.4%. In the cytograms sometimes we saw unaltered epithelium and inflammatory process (18.4%), during the presence of dysplasia, which was diagnosed by histological examination of biopsy material.

Key words: cytology, cervical intraepithelial neoplasia, infertility.

Сведения об авторе

Киндратив Эльвира Александровна – ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 992-10-86.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Г.А. Вакуленко, Е.П. Манжура, И.Б. Щепотин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 202–206.
- Гаспаров А.С. Клиника, диагностика бесплодия у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий / А.С. Гаспаров, А.А. Летучих, Е.Г. Хилькевич // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – М., 2001–2002. – Т. 1, № 1. – С. 143–145.
- Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых вирусных инфекций на частоту репродуктивных потерь, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка / Б.Г. Гинзбург // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 84–90.
- Глазкова Л.К. Инфекции, передаваемые половым путем, и бесплодие. Современные подходы к лечению бесплодия / Л.К. Глазкова // Сборник науч. тр. – Екатеринбург, 2002. – С. 30–31.
- Егоров О.О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О.О. Егоров // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 37–43.
- Кондратьева Е.А. Алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки / Е.А. Кондратьева // Гинекология. – 2003. – № 4. – С. 166–169.
- Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки / В.И. Кулаков // Гинекология. – 2006. – № 1. – С. 4–8.
- Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (Обзор литературы) // Клин. лаб. диагност. – 2003. – № 5. – С. 44–50.
- Полонская Н.Ю. Преимущества и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, Т.Ю. Сокольская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 47–50.
- Формалізований критерій оцінки якості цитодіагностики дисплазії шийки матки / Н.В. Авраменко, М.О. Каушан, Т.П. Кузнецова [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 4. – С. 45–47.
- Шевчук А.В. Кольпоскопический, цитологический и гистологический методы исследования в диагностике генитальной папилломавирусной инфекции / А.В. Шевчук // Матеріали міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2002. – С. 121.
- Шейка матки. Цитологический атлас // Э. Тимушш, К. Адамс: пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
- Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples / R. Bollman, G. Mehes, R. Torka [et al.] // Cancer (Cancer Cytopathology). – 2003. – Vol. 99. – № 1. – P. 57–62.
- Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review / E. Davey, A. Barratt, Irwig [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 376. – P. 122–132.
- Pellati D. Genital tract infections and infertility / D. Pellati, I. Mylonakis, G. Bertoloni et al. // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol. 140, № 1. – P. 3–11.
- WHO Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile / P. Couple Rowe, F. Comhaire, T. Hargreave [et al.] // Cambridge University Press 1993. – P. 105.

Статья поступила в редакцию 5.10.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

У ДЕТЕЙ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СОХРАНЯЮТСЯ ХОРОШИЕ ВОСПОМИНАНИЯ

Родители, которые проводят время, играя и разговаривая с их пятимесячным ребенком, могут задать вопрос, помнит ли их ребенок что либо из этого на следующий день.

Согласно новому исследованию, проведенному в Университете Бригама Янга, дети, с большей вероятностью что-то запоминают, если есть положительная эмоция.

Исследователи контролировали движение глаз грудных детей и то, как долго они смотрят на тестовое изображение Дети были размещены перед плоскими панелями мониторов в закрытом помещении, а

затем человек на экране говорит им либо приветливым, нейтральным или злым голосом. Сразу после эмоционального воздействия, малышам были показаны геометрической фигуры.

Для тестирования их памяти, последующий тест был сделан через 5 минут и еще раз на следующий день. В последующем испытании, младенцам были параллельно показаны две геометрические фигуры: совершенно новая и одна из прошлого исследования. Затем исследователи смогли записать, сколько раз ребенок переходил от одного изображения к другому и как долго

он затрачивал на просмотр каждого изображения. Воспоминания младенцев были хуже, если форма была в паре с отрицательным голосом, но реакция детей была значительно лучше в ответ на фигуры, ассоциировавшиеся у них с ласковыми, приветливыми голосами.

Возможно, что сказалось положительное влияние системы повышенного внимания и возбуждения детей. По мере увеличения этих систем, способность детей обрабатывать и, вероятно, запоминать геометрический рисунок была лучше.

<http://medkarta.com>