

© Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзись Н.П., Пустовалова О.І.

УДК: 618.146: 616 - 018.1

Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзись Н.П., Пустовалова О.І.

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України" (вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, Україна, 04050),
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

Резюме. Необхідність раннього виявлення патологічних процесів шийки матки обумовлює актуальність пошуку нових методів діагностики. Все більше поширення отримує нова технологія приготування цитологічних препаратів - рідинна цитологія. Проведена порівняльна оцінка ефективності традиційної та рідинної цитології в діагностиці запальних захворювань шийки матки. Відмічені переваги та особливості застосування рідинної цитології.

Ключові слова: запальні захворювання шийки матки, діагностика, цитологічне дослідження, рідинна цитологія.

Вступ

У діагностиці захворювань шийки матки (ШМ) застосовуються різні методи, серед яких найбільш доступними для практики є клініко-візуальний метод, кольпоскопія, молекулярно-біологічне дослідження, цитологічне дослідження епітелія шийки матки та гістологічне дослідження прицільно забраного біоптата шийки матки. Поряд із цим, актуальними залишаються пошук та впровадження нових технологій ранньої діагностики навоутворень даної локалізації [Кондриков, Шамаракова, 2008; Сухих, Прилепская, 2008; Леонов и др., 2009].

Цитологічне дослідження цервікальних мазків (Pap-тест) вже більш як 50 років є найбільш поширеним методом діагностики, котрий дозволив знизити захворюваність та смертність на рак шийки матки. Однак, даний традиційний цитологічний метод має певні недоліки, котрі частково пов'язані з неадекватним забором матеріалу та інтерпретацією цитологічної картини, хибнопозитивними та хибнонегативними висновками [Nuovo et al., 2001; Munoz et al., 2003; Karnon et al., 2004; Paraskevaïding et al., 2004].

Враховуючи варіабельність результатів традиційних скринінгових досліджень із застосуванням Pap-тесту, все частіше застосовується нова стандартизована технологія виготовлення цитологічного препарату, яка дозволяє одночасно провести тестування на виявлення вірусу папіломи людини (ВПЛ). Рідка основа і техніка підготовки долають більшість проблем, пов'язаних з якістю мазка. Транспортне середовище "консервує" зібраний клітинний матеріал, запобігає пошкодженню клітин, бактеріальному забрудненню та дозволяє в оптимальних умовах доставити зібрані клітини у лабораторію, де їх можна зберігати на протязі декількох місяців [Nuovo et al., 2001; Munoz et al., 2003; Karnon et al., 2004; Paraskevaïding et al., 2004].

Оптимальна програма цитологічного скринінгу і на сьогодні залишається предметом дискусії. Дані літератури свідчать, що методика рідинної цитології зменшує число хибних результатів порівняно з Pap-тестом, підвищує відсоток діагностованого цервікального раку і, незважаючи на певні фінансові затрати, є доцільною в обстеженні жінок груп ризику [Schwartz et al., 2001; Woodman et al., 2001; Petry, 2006].

Мета дослідження - дати оцінку традиційному цито-

логічному дослідженню та методу рідинної цитології у діагностиці захворювань шийки матки.

Матеріали та методи

Проведено комплексне дослідження 100 жінок репродуктивного віку із захворюваннями шийки матки. Обстеження полягало у застосуванні загальноклінічного, гінекологічного оглядів, кольпоскопії та лабораторних методів (бактеріоскопічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження). Діагностику вірусної інфекції проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Цервікальні мазки оцінювали із застосуванням традиційної цитології та за допомогою методу рідинної цитологічного дослідження. Клітинний матеріал для рідинної цитології отримували із перехідної зони ендцервіксу, переносили зі щіточкою в середовище накопичення (система CITOSCREEN) та спрямовували до лабораторії. В результаті серії процедур (відокремлення клітинного матеріалу від щіточки, визначення щільності клітинної зависі, подальшого розведення у відповідності із групою щільності, центрифугування та автоматичного нанесення клітинної суспензії на скло) отримували препарати, в яких клітини розташовувалися рівномірним моношаром. Дослідження препаратів у прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі "Olympus BX-15" (Японія).

На підставі бактеріологічних та вірусологічних обстежень пацієнтки були розподілені на 2 групи: I групу склали 60 жінок із запальними захворюваннями шийки матки, викликаними бактеріальними агентами, II групу склали 40 жінок із запальними захворюваннями шийки матки, викликаними бактеріальними та вірусними агентами (ВПЛ-інфікування). Середній вік обстежених склав $29,5 \pm 2,63$ років.

Для оцінки результатів клініко-лабораторних досліджень використовували методи варіаційної статистики.

Результати. Обговорення

Скаргами обстеженого контингенту пацієнток були: виділення із статевих шляхів слизово-гнійного характеру (I група - 63,3%, II група - 70,0%), свербіж та печія у ділянці піхви, зовнішніх статевих органів (I група - 43,3%, II група - 62,5%), диспареунія (I група - 63,3%, II

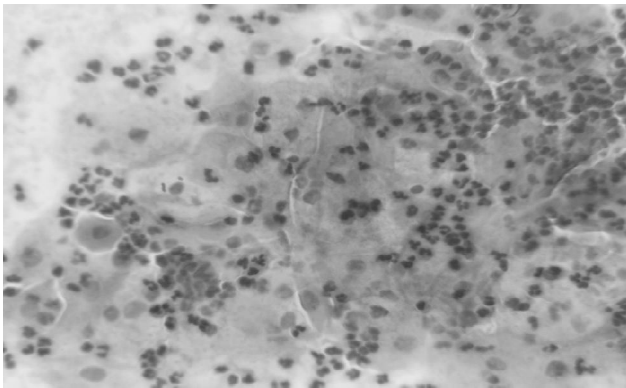


Рис. 1. Мазок із цервікального каналу жінки 32 років (1 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію на фоні виразної запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40

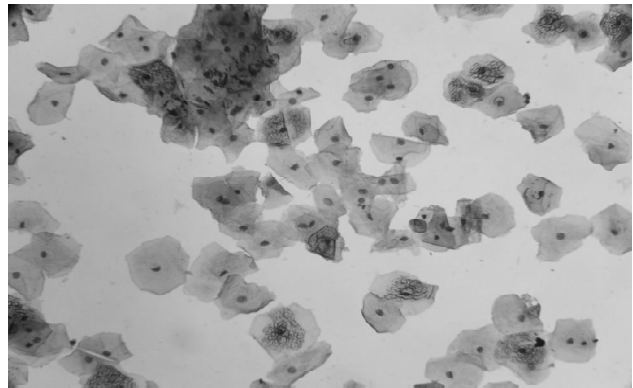


Рис. 2. Мазок із цервікального каналу жінки 23 років (1 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.20.

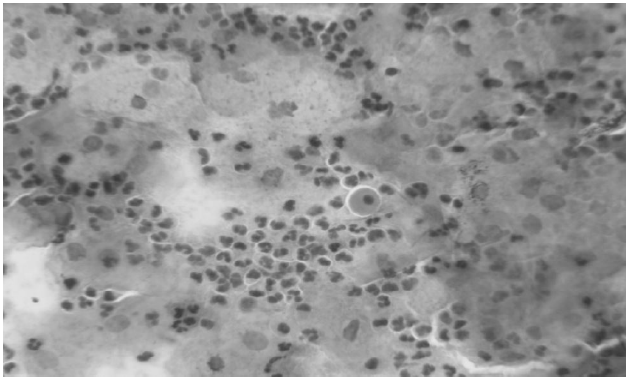


Рис. 3. Мазок із цервікального каналу жінки 27 років (2 група). Клітини багатoshарового плоского епітелію з ознаками дистрофічних змін, поодинокі дискератоцити на фоні виразної запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.40.

група - 57,5%).

Аномальні кольпоскопічні ознаки діагностовано у 40,0% пацієток I групи та у 72,5% пацієток II групи: оцтово-білий епітелій (13,3% - I група, 32,5% - II група), мозаїка (16,7% - I група, 27,5% - II група), пунктуація (10,0% - I група, 42,5% - II група), йод-негативний епітелій (10,0% - I група, 22,5% - II група) та поєднання цих ознак. У решті випадків на екзоцервіксі, доступному візуалізації, відзначалися різні кольпоскопічні феномени (запалення, кондилома, кератоз), які були як ізольованими, так і у поєднанні з іншими аномальними ознаками.

У всіх обстежених жінок I і II груп за результатами бактеріологічного дослідження виявлялася умовно патогенна і/або патогенна бактеріальна, грибкова або змішана мікрофлора. У складі мікробних асоціацій виявлені: *S.trachomatis*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *St.epidermidis*, *Klebsiella*, *Str.viridans*, *Str.faecalis*, *Str.haemolyticus*, *E.coli*, *Proteus*, та *C.albicans*.

Під час ідентифікації ДНК ВПЛ віруси високого онкогенного ризику (16, 18, 45, 56) виявлено у 57,5% ви-

падків, ДНК ВПЛ низького онкогенного ризику (6, 11, 40, 42, 43, 44) - у 42,5% обстежених. Поєднання різних типів ВПЛ спостерігалось 32,5% жінок II групи.

За результатами традиційного цитологічного дослідження у I групі пацієток "запальний тип мазка" виявлено у 93,3% випадках. У цитологічних мазках визначалися виразна нейтрофільно-лімфоцитарна і фільтрація, клітини епітелію з ознаками дегенеративних змін, збільшені в розмірах та помірно гіперхромні ядра, вакуолізація цитоплазми і ядер, що є проявами дистрофії (рис. 1).

У 80,0% випадках у мазках пацієток I групи зустрічалися дво- та багатоядерні клітини, а також клітини з нерівномірним розподілом хроматину в ядрах, клітини парабазальних шарів з пікнозом ядер, відмічалось порушення дозрівання клітин багатoshарового плоского епітелію. Виявлені зміни свідчили про запальну репаративну атипію (псевдодискаріоз), на відміну від справжнього дискаріозу та атипії.

У таких випадках виникали труднощі під час інтерпретації цитологічної картини з метою диференційної

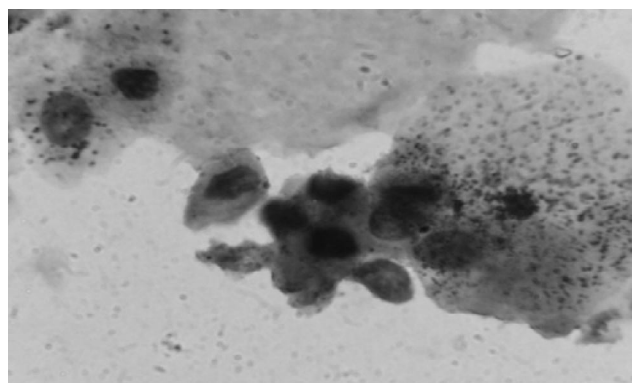


Рис. 4. Мазок із цервікального каналу жінки 24 років з легкою дисплазією шийки матки (2 група). Група клітин парабазального шару багатoshарового плоского епітелію з виразним ядерним поліморфізмом на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об.90.

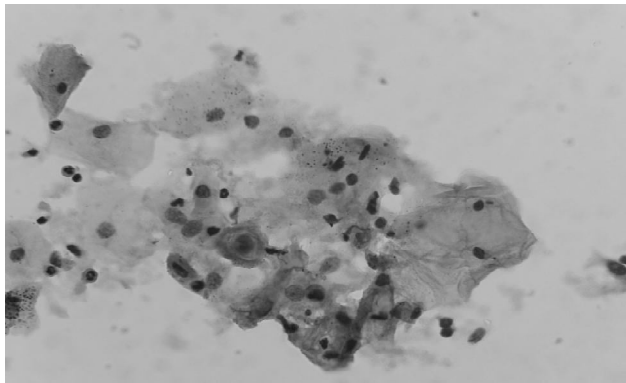


Рис. 5. Мазок із цервікального каналу жінки 24 років з легкою дисплазією шийки матки (2 група). Койлоцитарна атипія та дискератоз на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок. 10, об.40.

діагностики між змінами репаративного або запально-го характеру та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією слабого ступеня (CIN I), яка відповідає легкій дисплазії шийки матки.

Волога фіксація мазків підсилила чіткість структурних особливостей цитоплазми і ядер клітин та виключала артефакти при висушуванні на повітрі, що значно полегшувало діагностику патологічних змін епітелію шийки матки. Було отримано тонкі репрезентативні препарати з відсутністю клітин запальної інфільтрації, слизу, бактеріальної флори (рис. 2).

Цитологічна картина патологічного вогнища пацієнток II групи у 87,5% випадків відповідала ексудативним і/або дегенеративним змінам на тлі запалення і супроводжувалася типовими ознаками хронічного запалення: клітинна проліферація, інфільтрація, гіпер-, параке-

ратоз і дискератоз (рис. 3).

У жінок II групи відзначалися цитологічні ознаки ВПЛ-інфекції (койлоцитарна атипія, двоядерні клітини, амффілія цитоплазми, багатоядерні клітини), а також неспецифічні ознаки ВПЛ (збільшення розмірів клітин плоского епітелію, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелика зона просвітлення у клітинах зі збільшеними ядрами, паракератоз і дискератоз) (рис. 4, 5).

На підставі проведеного дослідження ми оцінили кількість і характер співпадінь і невідповідностей результатів двох цитологічних методик. Повне співпадіння результатів цитологічних зв'язок спостерігалось у 67,0% випадків.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Метод рідинної цитології покращує якість дослідження епітелію шийки матки за рахунок отримання повноцінного матеріалу, стандартизації способу приготування препаратів високої якості, що дозволяє значно підвищити якість діагностики. У зв'язку з цим, застосування рідинної цитології, потребує активного впровадження в практику.

2. Одночасне проведення цитологічного дослідження та генотипування ВПЛ підвищує ефективність цервікального скринінгу та має провідне значення у подальшій індивідуалізованій тактиці ведення пацієнток.

В останні роки цитологічні дослідження доповнилися важливими для діагностики імуногістохімічними методами, які набувають широкого застосування у світі, оскільки відомо, що порушення регуляторних механізмів апоптозу може призводити до проліферації клітин з неопластичними змінами.

Список літератури

- Кондриков Н.И. Современные методы диагностики предраковых состояний и карциномы шейки матки /Н.И.- Кондриков, М.В.Шамаракова //Матер. междуна. научно-практ. конф. "Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее".- М., 2008.- С.79-80.
- Сухих Г.Т. Новые скрининговые технологии в профилактике рака шейки матки /Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепская /Матер. междуна. научно-практ. конф. "Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее".- М., 2008.- С.110-111.
- Леонов М.Г. Совершенствование организационных форм профилактики рака шейки матки в условиях города Новосибирска /М.Г.Леонов, Т.В.Шелякина, Я.Б.Ершова //Сибирский онкологич. журнал.- 2009.- №2.- С.119-120.
- Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer /Munoz N., Bosch F., de Sanjos S. [et al.] //N. Engl. J. Med.- 2003.- Vol.348 (6).- P.518-527.
- Human Papillomavirus and prognosis of Invasive Cervical Cancer: A Population-Based Study /S.M.Schwartz, J.R.Daling, K.Shera [et al.] //J. Clin. Oncol.- 2001.- Vol.19.- P.1906-1915.
- Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis /J.Karnon, J.Peters, J.Platt [et al.] //Health Technol Assess.- 2004.- Vol.8, №20.- P.1-78.
- Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study /C.B.Woodman, S.Collins, H.Winter [et al.] //Lancet.- 2001.- Vol.357, №9271.- P.1831-1836.
- Nuovo J. New tests for cervical cancer screening /J.Nuovo, J.Melnikow, L.Howell //Am. Fam. Physicial.- 2001.- Vol.64.- P.780-786.
- Petry U. A German Project Uses HPV-testing as Primary Screening Test in the Prevention of Cervical Cancer /U.Petry //HPV Today.- 2006.- №9.- P.7.
- The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature /E.Paraskevaidding, M.Arbyn, A.Sotiriadis [et al.] //Cancer Treat Rev.- 2004.- Vol.30, №2.- P.205-211.

Коблош Н.Д., Кондратюк В.К., Дзись Н.П., Пустовалова О.И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Резюме. Необходимость раннего выявления патологических процессов шейки матки обуславливает актуальность поиска новых методов диагностики. Все большее распространение получает новая технология приготовления цитологических препаратов - жидкостная цитология. Проведена сравнительная оценка эффективности традиционной и жидкостной цитоло-

гии в диагностике воспалительных заболеваний шейки матки. Отмечены преимущества и особенности применения жидкостной цитологии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания шейки матки, диагностика, цитологическое исследование, жидкостная цитология.

Koblosh N.D., Kondratuk V. K., Dzis N.P., Pustovalova O.I.

THE EFFICACY OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF UTERUS CERVIX

Summary. The necessity of early detection of pathological process of uterus cervix causes the topicality of the search of the new methods for diagnosis. The new technology of preparation of cytological sample - liquid-based cytology spreads. It gives the comparative evaluation of the efficacy of conventional cytology with liquid-based cytology in diagnosis of inflammatory diseases of uterus cervix. It is suggested that use of liquid is more effective.

Key words: inflammatory diseases of uterus cervix, diagnosis, cytological examination, liquid-based cytology.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2013 р.

Коблош Наталія Дмитрівна - аспірант ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; +38 093 246-32-33

Кондратюк Валентина Костянтинівна - д. мед. н., професор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; kondratiuk_valentina@mail.ru

Дзись Наталія Петрівна - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 27-25-49

Пустовалова Ольга Іванівна - кандидат медичних наук, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76

© Пентюк Н.О.

УДК: 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004

Пентюк Н.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

ВМІСТ ЕНДОТОКСИНУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ВАЖКІСТЮ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Резюме. Було обстежено 151 хворого на цироз печінки (вік $50,9 \pm 1,01$ років). Печінкова енцефалопатія була виявлена у 59 хворих. Встановлено, що вміст ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові хворих корелюють із бальною шкалою тяжкості захворювання за Child-Turcotte-Pugh ($r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$, відповідно, $p<0,05$). При співставній тяжкості захворювання рівні ендотоксину, С-реактивного білка та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки є вірогідно вищими від таких у пацієнтів з вірусним цирозом печінки (на 31, 23 та 61%, відповідно). Найвищі рівні ендотоксину та запальних медіаторів реєструється у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми. Ступінь печінкової енцефалопатії корелює із рівнями ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові ($r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$, відповідно, $p<0,05$).

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, ендотоксин, С-реактивний білок, ФНП-альфа.

Вступ

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є важким ускладненням цирозу печінки (ЦП), виникає у 30-45% хворих та зменшує однорічне виживання до 42% [Poordad, 2007]. Традиційно патогенез ПЕ пов'язують із гіперамоніємією, яка виникає внаслідок порушення катаболізму аміаку і портосистемного шунтування крові та спричиняє прямий нейротоксичний вплив на астроцити і нейрони, змінює проникність гематоенцефалічного бар'єру, порушує енергетичний метаболізм та глутаматергічну нейротрансмісію [Cie?ko-Michalska et al., 2012]. Однак відомо, що у багатьох пацієнтів з маніфестною енцефалопатією рівень аміаку в крові залишається нормальним або незначно підвищеним [Aroga et al., 2006]. Тому не виключено, що у механізми розвитку ПЕ залучені й інші патогенетичні чинники.

Нещодавно ми показали, що у тварин з експериментальним ЦП виникає надмірна проникність кишеч-

ника та ендотоксинемія, а додаткове введення бактеріального ендотоксину активує запалення, оксидативний стрес та суттєво обтяжує прояви органної дисфункції та енцефалопатії у щурів [Пентюк, Харченко, 2010]. У той же час роль надмірної проникності кишечника та активації системного запалення у формуванні ускладнень у хворих на ЦП вивчена недостатньо.

Тому метою роботи стало дослідити роль ендотоксину та запальних медіаторів фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка у формуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки.

Матеріали та методи

Було обстежено 151 хворого на ЦП, 94 чоловіків та 57 жінок (вік $50,9 \pm 1,01$ років). До дослідження не включали пацієнтів, молодших 25 років та старших за 70