

MEDICINE

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОМОРФОЛОГІЧНОГО МЕТОДУ ДОСЛІДЖЕННЯ АТИПОВИХ ЗАЛОЗИСТИХ КЛІТИН НЕЯСНОГО ЗНАЧЕННЯ ЕНДОЦЕРВІКСУ ТА ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ

Бондарук Ольга Ярославівна, аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, лікар акушер-гінеколог Клініки репродуктивних технологій УДІР НМАПО імені П. Л. Шупика.

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/31102019/6750

ARTICLE INFO

Received 22 August 2019
Accepted 10 October 2019
Published 31 October 2019

KEYWORDS

Pathological processes of epithelium of the genitals with atypical glandular cells not otherwise specified (AGC-NOS), infertility, cytomorphological study of nuclei of atypical glandular cells of unclear genesis, histological examination, endometrium pathology, pathological processes of epithelium of the cervix.

ABSTRACT

Goal of the study: To determine the effectiveness of the cytomorphological study of nuclei of atypical glandular cells not otherwise specified in women with infertility.

Materials and methods: A total of 240 women with infertility and pathological processes of epithelium of the genitals with atypia of cells not otherwise specified (main group) were examined. The control group consisted of 100 women with infertility and no pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypia of cells not otherwise specified.

All patients underwent special research methods, which included cytological, bacterioscopic and bacteriological examination and ACR (accelerated chain reaction) diagnosis of urogenital tract infections. After the etiopathogenetic treatment, women of the main group were cytomorphologically investigated nuclei of atypical glandular cells of unclear significance, as well as cervicogastroscopy in order to visualize the mucous membrane of the entire length of the mucous membrane of the cervical canal.

Results. In 35.0 % of patients with infertility and the presence of pathological processes of the genital epithelium of the genitals with atypia of cells not otherwise specified by ACR, sexually transmitted infections (STIs) were detected against 13.0 % in the comparison group ($p < 0.05$). 40.0 % of women in the main group were diagnosed with HIV infection with STIs against 5.0 % in the comparison group, and the presence of HPV mono-infection in 25.0 % of patients versus 8.0 %, respectively ($p < 0.05$). Following etiopathogenetic treatment, a control cytological examination of AGC-NOS revealed 72.1 % of the patient. Atypical glandular cells not otherwise specified were identified in 63.1 % of those with previously diagnosed STIs, in 87.5 % of women with HPV mixed HIV infection and in 60.0 % with HPV mono-infection.

As a result of cytomorphological study of atypical glandular cell not otherwise specified, 59.5 % of the investigated revealed the presence of glandular cells with an atypical nucleus of small size and one or two single polymorphic nucleus, indicating endometrial pathology and 40.5 % of women with atypical nuclei up to five polymorphic macronuclei in cells, which is a sign of endocervical pathology. According to histological data (endometrial pathology was determined in 58.4 % of cases in the main group versus 7.0 % in the comparison group. Pathological processes of the glandular epithelium of the cervical canal were detected in 38.2 % of the studied main group against 4.0 %, respectively.

Conclusions. In women with infertility and the presence of pathological processes of epithelium of the genitals with atypical glandular cells not otherwise specified, compared with patients of the comparison group, STIs and HPV are more likely to be more frequent, both mono-infection and in association. In 96.5 % of cases, the coincidence of the results of cytomorphological examination of nuclei of atypical glandular cells not otherwise specified with histological examination of biopsy pathological areas revealed during cervical hysteroscopy.

Citation: Bondaruk O. Y. (2019) Specifics Cytomorphological Study of Nuclei of Atypical Glandular Cells not Otherwise Specified of Endocervix and Endometrium in Women with Infertility. *Science Review*. 8(25). doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102019/6750

Copyright: © 2019 **Bondaruk O. Y.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Не дивлячись на сучасні методи діагностики та лікування, рак шийки матки (РШМ) займає провідні місця в структурі летальних випадків всього світу, з них аденокарцинома шийки матки в останній час досягає 25,0 % [7].

РШМ в Україні [10] займає 3 місце (10,9 %) серед усіх злоякісних жіночих захворювань у жінок у віці 18-29 років і має тенденцію до зростання з віком - 2 місце (13,4 %) у жінок 30-54 років.

Аденокарцинома діагностується у 30,0 % жінок молодше 35 років і характеризується великим ризиком раннього метастазування [5].

Актуальною проблемою для діагностики залозистих неоплазій є їх важкодоступна візуалізація. Так, аденокарцинома проростає в строму шийки матки і по криптам поширюється вгору по стінці цервікального каналу, не розповсюджуючись на екзоцервікс. Отже, гінекологічне дослідження, кольпоскопія, біопсія, а також ендочервікальний кюретаж зазвичай недостатньо інформативні в зв'язку з локалізацією патологічного процесу в цервікальному каналі, невеликими розмірами ураження і труднощами одержання достатньої для дослідження кількості матеріалу [3].

У патогенезі РШМ істотну роль відіграють фонові патологічні процеси шийки матки та наявність вірусної або бактеріальної інфекції [6].

Персистуюча інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) є найбільш важливим етіологічним фактором у розвитку РШМ. На сьогоднішній день відкрито 198 штамів вірусу папіломи людини; загальна їх кількість за оцінками сягає чотирьохсот і більше. Приблизно півсотні штамів інфікує статевий тракт, і 13 з них є онкогенними [8].

Канцерогенез в епітелії шийки матки є етапним процесом і може тривати від 2 до 10 років, однак своєчасний та раціональний лікувальний вплив на ранніх стадіях дозволяє уникнути виникнення інвазивних форм раку [1].

Інфіковані ВПЛ клітини в 80,2 % випадків знаходяться в зоні трансформації, що разом із криптами залозистого епітелію в екзо- та ендочервіксі є найбільш уразливими для проникнення інфекції ВПЛ і розвитку ЦЗІН (цервікальної залозистої інтраепітеліальної неоплазії) і її найбільш важкої форми – аденокарциноми [9].

Одним з вагомих факторів ризику прогресування неопластичних процесів епітелію шийки матки є поєднання ВПЛ з іншими уrogenітальними інфекціями: хламідіоз, уреapлазмоз, мікоплазмоз, гонорея, трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, герпетична інфекція, ВІЛ та ін., дисбіоз мікрофлори піхви [2].

На даний час існує алгоритм ведення жінок при виявленні атипії залозистих клітин в результаті цитологічного дослідження. Так, згідно рекомендованому на даний час менеджменту випадків атипії залозистих клітин всім пацієнткам при даній цитологічній діагностиці рекомендована розширена кольпоскопія та цервікальний кюретаж, обов'язковий ендометріальний кюретаж у віці 35 років і більше [4].

Згідно класифікації Бетезда (2014), серед результатів цитологічного дослідження залозистого епітелію є AGC-NOS (атипові залозисти клітини неясного значення), однак на даний час відсутній єдиний алгоритм ведення жінок з безпліддям та даним результатом цитологічного дослідження.

Враховуючи актуальність проблеми, доцільним є розробка комплексу діагностичних заходів з метою диференційованої діагностики щодо локалізації патологічного процесу залозистого епітелію геніталій у цих жінок, адекватної терапії неопластичних процесів та, відповідно, своєчасного лікування безпліддя.

Мета дослідження. Визначити ефективність методу цитоморфологічного дослідження ядер атипичних залозистих клітин неясного значення у жінок з безпліддям.

Матеріали та методи. На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини та Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології проведено дослідження 240 жінок з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу (основна група).

У групу порівняння увійшли 100 жінок з безпліддям та відсутністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу.

Критерії виключення: пацієнтки віком до 18 років та понад 45 років, жінки з патологічними процесами плоского епітелію шийки матки та онкологічними захворюваннями шийки матки.

Всім пацієнткам проводились спеціальні методи дослідження, які включали цитологічне, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження та ПЛР діагностику інфекцій урогенітального тракту.

Фарбування препаратів проводили за Папенгеймом та Папаніколау, а також за Грамом.

Цитоморфологічне дослідження ядер атипичних залозистих клітин неясного значення (AGC-NOS) здійснювали наступним чином: забір матеріалу з ендocerвіксу для цитологічного дослідження проводився на 2 предметні скельця, одне з яких фарбували за Папаніколау з попередньою фіксацією в суміші Нікіфорова, а друге - за Папенгеймом, що включало фіксацію за Май-Грюнвальдом. Після фарбування та висушування матеріал досліджували в мікроскопі під малим імерсійним збільшенням. Виявлення в зразку атипичних залозистих клітин неясного значення великих атипичних ядер з наявністю від двох до п'яти поліморфних макроядерць властиво ендocerвікальній залозистій неоплазії, а визначення AGC-NOS з атипичним ядром малих розмірів, з одним та двома поліморфними ядрцями характерно для патології ендометрія.

Візуалізація слизової оболонки всієї довжини цервікального каналу створена методом цервікогістероскопії, що дозволяє провести діагностику патологічних процесів ендocerвіксу. При цьому проводиться розширення цервікального каналу розширювачем Гегара, після чого вводиться турунда змочена 3% розчином оцтової кислоти на 2 хвилини з подальшим введенням гістероскопа в шийку матки. Під час цервікогістероскопії проводиться огляд слизової оболонки цервікального каналу шийки матки з метою виявлення ацетобілих поліморфних диспластичних ділянок для прицільного забору матеріалу для гістологічного дослідження. Після огляду ендocerвікса проводиться огляд ендометрія.

Для аналізу отриманих даних застосовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення.

При цитологічному дослідженні клітин шийки матки у всіх жінок основної групи були виявлені патологічні процеси залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу, тоді як у пацієнток групи порівняння AGC-NOS виявлено не було.

У 84 (35,0 %) досліджуваних з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу шляхом ПЛР виявлені інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ) у клінічно значимих титрах (більше 10^4 КУО/мл) проти 13 (13,0 %) в групі порівняння ($p < 0,05$) (табл. 1).

Всім жінкам було проведено етіопатогенетичне лікування з урахуванням чутливості антибактеріальних препаратів.

Необхідно відмітити, що у 96 (40,0 %) досліджуваних з наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу визначене мікст-інфікування ВПЛ з ПСПШ в порівнянні з жінками з безпліддям та відсутністю патологічних процесів епітелію шийки матки – 5 (5,0 %), що потребувало більш тривалого лікування.

У 60 (25,0 %) жінок основної групи виявили наявність ВПЛ за результатами ПЛР, на відміну від пацієнток групи порівняння - 8 (8,0 %) ($p < 0,05$), з приводу чого проведений курс противірусної терапії.

Таблиця 1. Інфекційні агенти у жінок обох груп

Інфекційні агенти	Основна група (n = 240)		Група порівняння (n = 100)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ПСПШ	84	35,0*	13	13,0
ПСПШ та ВПЛ	96	40,0*	5	5,0
Моно-інфікування ВПЛ	60	25,0*	8	8,0

Примітка. * – різниця відносно показника жінок групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Після проведеного етіопатогенетичного лікування при контрольному цитологічному обстеженні AGC-NOS виявлений у 173 (72,1 %) пацієнток.

Слід зауважити, що атипіві залозисті клітини неясного значення визначались у 53 (63,1 %) досліджуваних з раніше діагностованими ІПСШ, 84 (87,5 %) жінок з мікст-інфікуванням ІПСШ з ВПЛ та 36 (60,0 %) з моно-інфікуванням ВПЛ.

В результаті цитоморфологічного дослідження ядер атипівих залозистих клітин неясного значення у 103 (59,5 %) досліджуваних виявлені залозисті клітини з атипівим ядром малих розмірів з одним та двома поліморфними ядерцями (рис. 1), що свідчить про патологію ендометрію і у 70 (40,5 %) жінок великі атипіві ядра з наявністю від трьох до п'яти і більше поліморфних макроядерць (рис. 2), що є ознакою ендоцервікальної патології.

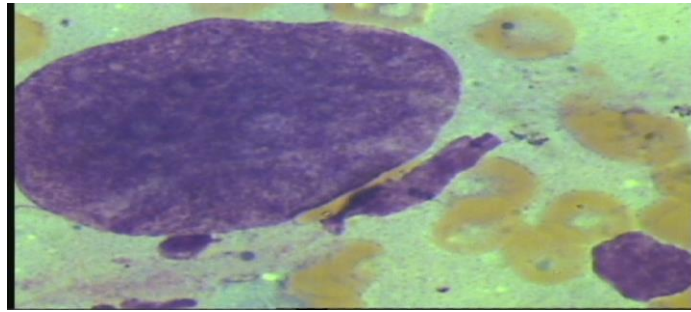


Рис. 1 Атипівіа голіадерна клітина неясного значення з двома макроядерцями. Фарбування за Папенгеймом $\times 900$

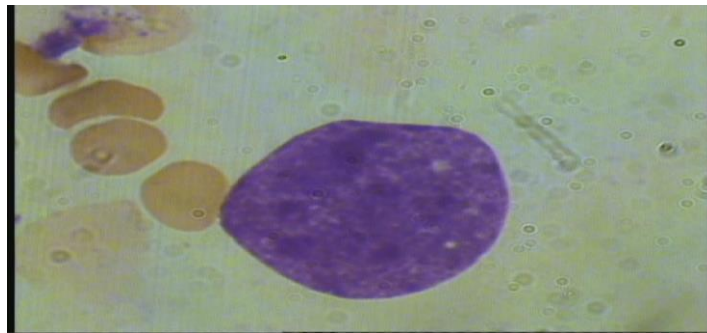


Рис. 2 Атипівіа голіадерна клітина неясного значення з шістьма макроядерцями. Фарбування за Папенгеймом $\times 900$

Усім пацієнткам проведено цервікогістероскопію з прицільною біопсією наявних патологічних ділянок ендоцервіксу та ендометрію з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу.

Згідно даних гістологічного дослідження (табл. 2), патологію ендометрію визначено в 101 (58,4 %) випадку в основній групі проти 7 (7,0 %) в групі порівняння. Патологічні процеси залозистого епітелію цервікального каналу виявлені у 66 (38,2 %) досліджуваних основної групи проти 4 (4,0 %) відповідно.

Таблиця 2. Результати гістологічного дослідження у жінок обох груп

Результати гістологічного дослідження	Основна група (n = 173)		Група порівняння (n = 100)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Патологія ендометрію	101	58,4*	7	7,0
Патологія ендоцервіксу	66	38,2*	4	4,0

Примітка. * – різниця відносно показника жінок групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Вищенаведене свідчить, що у обстежених основної групи в порівнянні з жінками з безпліддям та відсутністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій достовірно частіше зустрічаються ІПСШ та ВПЛ, як моно-інфікування, так і в асоціації.

У жінок з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипівією клітин неясного генезу визначалось співпадіння в 96,5 % результатів цитоморфологічного дослідження ядер атипівих залозистих клітин неясного значення з

гістологічним дослідженням біоптатів патологічних ділянок, виявлених при проведенні цервікогістероскопії.

Таким чином, цитоморфологічне дослідження ядер атипівих залозистих клітин неясного значення дозволяє провести верифікацію локалізації патологічної ділянки, є простим у виконанні, безпечним та економічно доступним для використання в широкій клінічній практиці діагностичним методом.

Висновки.

1. У жінок з безпліддям та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу спостерігаються ППСШ - 35,0 %, моно-інфікування ВПЛ - 25,0 % та їх асоціація - 40,0 %.

2. Атипіві залозисті клітини неясного значення після проведеного етіопатогенетичного лікування визначались у 63,1 % досліджуваних з раніше діагностованими ППСШ, 60,0 % жінок з моно-інфікуванням ВПЛ та 87,5 % з мікст-інфікуванням ППСШ та ВПЛ.

3. Цитоморфологічне дослідження ядер атипівих залозистих клітин неясного значення виявило у 59,5 % досліджуваних патологію ендометрію та у 40,5 % жінок - ендоцервіксу.

4. У 58,4 % пацієток спостерігалась патологія ендометрію та у 38,2 % патологічні процеси залозистого епітелію цервікального каналу за даними гістологічного дослідження.

5. Цитоморфологічне дослідження ядер атипівих залозистих клітин неясного значення є ефективним методом верифікації локалізації патологічної ділянки, про що свідчить 96,5 % співпадіння результатів даного методу з гістологічним дослідженням біоптатів патологічних ділянок, виявлених при проведенні цервікогістероскопії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борис, Е. Н. (2014). Роль комбинированной терапии предопухоловой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, в профилактике рецидивов дисплазии шейки матки, *Имунология та алергология: наука і практика*, 4, 8-16.
2. Борис, Е. Н., & Гервазюк, О. И. (2016). Анализ результатов всеукраинского исследования применения препарата Лаферомакс в комплексной терапии урогенитальных инфекций и патологии шейки матки у женщин различного возраста. *Здоровье женщины*, 9, 33-39.
3. Григоруку, О. Г., Черданцева, Т. М. & Москвина, Т. А. (2016). Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 12(2), 52-56.
4. Запорожан, В. М., Камінський, В. В., Свинцицький, В. С., Бенюк, В. О., Волошина, Н. М., Гончаренко, В. М., ... & Нагорна, В. Ф. (2017). Національний консенсус щодо ведення пацієток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоровье женщины*, 7(123), 16-24.
5. Зароченцева, Н. В., Л. С. Логутова, Л. К. Джиджихия. (2016). Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии. *РМЖ*, 24.5, 305-311.
6. Камаева, И. А. (2018). Аденокарцинома шейки матки.. Литературный обзор. *In international scientific review of the problems and prospects of modern science and education*, 151-153.
7. Козаченко, В. П. (2017). Аденокарцинома шейки матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 6.1, 76-80.
8. Малахов, И. С., Аль-Шехадат, Р. И., Духовлинов, И. В., & Симбирцев, А. С. (2016). Создание иммуногена против вируса папилломы человека на основе химерного рекомбинантного белка 12e7. *Инфекция и иммунитет*, 6(4), 345-352.
9. Суханова, А. А., Сиротинская, Г. И., & Соколова, Е. И. (2016). Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины. *Obstetrics. Gynecology*, 2(2), 12-22.
10. National Cancer Registry of Ukraine: short description of the data bases of January, 2017.