Міністерство освіти і науки України

### Чернівецький національний університет

**імені Ю. Федьковича**

**Біологічний факультет**

# Кафедра біохімії і експериментальної екології

#### Баранова Ольга Анатоліївна

##### ДИПЛОМНА РОБОТА

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИТОЛОГІЧНОГО МЕТОДУ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ПЕРЕДРАКУ І РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник:  к.б.н., доцент | **Соколова В.М.** |

Допущено до захисту “\_\_\_” грудня 2000 року

|  |  |
| --- | --- |
| Завідувач кафедри біохімії і експериментальної екології  д.б.н., професор | **Костишин С.С.** |

Чернівці 2000

**АНОТАЦІЯ**

Дана робота була виконана в цитологічній лабораторії Коломийського онкологічного диспансеру.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності цитологічного методу в діагностиці передракових станів та раку шийки матки.

Проведені дослідження показали, що цитологічний метод діагностики є високоінформативним для виявлення онкологічної патології шийки матки, але його ефективність значною мірою залежить від кількісного збільшення ознак злоякісності виявляємих патологічних процесів та від методу та від методу забору матеріалу для дослідження. Цитологічний метод в діагностиці передракових станів та раку шийки матки набуває більш високої ефективності при поєднанні його з гістологічним дослідженням.

**ЗМІСТ**

[1](#_Toc500669909)

[ВСТУП 4](#_Toc500669911)

[І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 6](#_Toc500669912)

[1.1. Патогенетичні аспекти передракових захворювань та раку шийки матки. 6](#_Toc500669913)

[1.2. Діагностика передпухлинних та пухлинних процесів шийки матки. 6](#_Toc500669914)

[1.3. Ефективність цитологічного скринінгу у виявленні передпухлинних станів і ранніх форм раку шийки матки. 6](#_Toc500669915)

[1.4. Цитологічний метод діагностики як один з найбільш доступних високоінформативних, методів дослідження 6](#_Toc500669916)

[1.5. Морфологічні особливості онкологічної патології шийки матки 6](#_Toc500669917)

[ІІ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 6](#_Toc500669918)

[2.1. Умови, об’єкти і методика експерименту. 6](#_Toc500669919)

[ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ 6](#_Toc500669920)

[3.1. Цитологічне дослідження хворих дисплазіями шийки матки різного ступеню важкості. 6](#_Toc500669921)

[3.2. Цитологічне дослідження хворих з початковими формами раку шийки матки. 6](#_Toc500669922)

[3.3. Зіставлення даних цитологічного і гістологічного досліджень при виявленні в мазках по раку патології шийки матки. 6](#_Toc500669923)

[3.4. Залежність результатів цитологічного обстеження хворих з патологією шийки матки від методу забору матеріалу для дослідження. 6](#_Toc500669924)

[3.5. Зіставлення результатів цитологічного і гістологічного досліджень хворих з патологією шийки матки при удосконаленні методу забору матеріалу. 6](#_Toc500669925)

[ВИСНОВКИ 6](#_Toc500669926)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 6](#_Toc500669927)

# Вступ

Рак – важлива біологічна проблема ХХ століття. Боротьба з злоякісними пухлинами залишається одною з першочергових задач медичної науки. В структурі захворюваності населення злоякісними пухлинами вагоме місце займають новоутворення жіночих статевих органів: рак шийки матки, рак ендометрію, рак яйників [14].

Серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів рак шийки матки продовжує займати одне з провідних місць [39].

Рак шийки матки – найбільш поширене онкологічне захворювання статевих органів жінок і частота його коливається за даними різних авторів від 45,5 до 70,5%; він служить одною з основних причин інвалідності і смертності [6].

В структурі захворюваності злоякісними пухлинами жіночих статевих органів він постійно займає перше місце, а по показникам смертності – друге [9]. В зв’язку з цим зниження захворюваності раком цієї локалізації і смертності від нього є важливою задачею [6].

Проблема раку шийки матки має клінічний, епідеміологічний, морфологічний, імунологічний, біоімічний та інші аспекти, вона є важливою для багатьох спеціалістів, які працюють в області онкології. Розробка цієї проблеми неможлива без використання морфологічних методів дослідження. Достатньо відмітити, що тільки за допомогою морфологічних методів вдається виявити передракові зміни епітелію (дисплазію), внутріепітеліальний та передклінічний інвазивний рак [32].

Профілактика раку шийки матки є одним з основних та найбільш перспективних направлень протиракової боротьби. Задача її полягає в своєчасному виявленні та раціональному лікуванні хворих з передраковими захворюваннями, що складає передумови для зниження захворюваності раком цього органу [6].

В останні роки на фоні зниження загальної захворюваності на рак шийки матки зросла його частота у молодих жінок, що пов’язано з незадовільною ранньою діагностикою, відсутністю 100%-вої колькоскопії з цитологічним дослідженням на атипові клітини, неадекватним лікуванням фонових і передракових захворювань шийки матки [21].

Основним фактором поліпшення результатів лікування раку є його рання діагностика. Разом з тим орієнтація тільки на клінічні симптоми захворювання не вирішує основної проблеми ранньої діагностики раку [11].

Незважаючи на проведення профілактичних оглядів населення, у кожної третьої хворої на рак шийки матки, а в окремих регіонах у кожної другої, захворювання виявляють уже в III-IV стадії. Науково обґрунтоване визначення факторів ризику раку шийки матки і формування на їх основі груп, що підлягають більш детальному обстеженню і спостереженню, зумовлюють ефективність профілактичних заходів, спрямованих на боротьбу з цим захворюванням [22,35]. Фактори ризику виникнення і розвитку фонових і передракових станів шийки матки вивчені недостатньо, хоча в літературі є публікації, присвячені цій тематиці [11].

В світовій практиці поворотним пунктом в рішенні проблем раку шийки матки стало упровадження масових цитологічних обстежень шийки матки – цитологічного скринінгу [18].

В 1989 р. сповнилось 40 років від початку здійснення програми цитологічного скринінгу рака шийки матки, яка уперше почала проводитися в канадській провінції Британська Колумбія [28].

Цитологічні методи дослідження в діагностиці захворювань жіночих статевих органів загальновідомі та широко використовуються завдяки їх доступності, високій ефективності та інформативності [2]. Особливо широко нині цей метод використовується при профілактичних оглядах жінок для виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань шийки і тіла матки[11].

Цитологічне дослідження матеріалу з шийки матки – метод морфологічної діагностики, який дозволяє оцінити стан епітелію при запальних захворюваннях, передпухлинних процесах, раці, здійснити контроль ефективності консервативного і оперативного лікування [38].

Однак є підстави вважати, що проблема своєчасної діагностики раку шийки матки в Україні далека від вирішення. По-перше, смертність хворих протягом року від встановлення діагнозу втричі перевищує кількість випадків у IV стадії. По-друге, рак шийки матки належить до так званих “візуальних” локалізацій, для якого протягом багатьох десятків років відомі засоби раннього виявлення [17].

Доведена цінність цитологічного скринінгу раку. Рак шийки матки розвивається в середньому 5-10 років, внаслідок чого велика імовірність виявлення його на стадіях, коли захворювання може бути виліковне [38].

Бурхливий розвиток електронної мікроскопії, гісто- та цитохімії ще більше поширює можливості онкоморфологів у вивченні механізмів малігнизації та закономірностей розвитку пухлин. В наш час, в наявності є багаточисельні докази того, що дисплазія та інші передракові процеси, внутріепітеліальний рак, мікрокарцинома та інвазивний рак є послідовними етапами малігнизації епітелію шийки матки.

З цього випливає те, що вище наведені особливості малігнизації, а також наявність багатьох перелічених питань та проблем притягують увагу багатьох дослідників до вивчення раку шийки матки [32].

# Завданням проведених нами досліджень було:

1) вивчити ефективність цитологічного методу діагностики в дослідженні хворих з дисплазіями шийки матки різного ступеня важкості;

2) вивчити ефективність цитологічного методу діагностики в досліджені хворих з початковими формами раку шийки матки;

3) вивчити ефективність цитологічного методу діагностики в поєднанні з гістологічним методом дослідження;

4) вивчити ефективність цитологічного методу діагностики передракових станів і раку шийки матки в залежності від методу забору матеріалу.

# І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1. Патогенетичні аспекти передракових захворювань та раку шийки матки.

В теперішній час немає єдиної думки про причини виникнення передпухлинних захворювань та раку шийки матки. Однак за останні роки склалася теоретична концепція розвитку злоякісних пухлин, яка дозволяє по-новому оцінити та пояснити давно відомі й недавно одержані клінічні та експериментальні дані про причини виникнення передраку та раку шийки матки [6].

Згідно сучасним уявленням виникненню передпухлинних захворювань та злоякісних пухлин сприяють дві умови: бар’єрна (захисна) функція органа, тобто зіткнення його з зовнішнім середовищем та наявність в органі циклічних змін. З цих позицій шийка матки вдвічі уразлива для злоякісних пухлин. Слизова оболонка шийки матки виконує функцію захисту організму від несприятливих впливів зовнішнього середовища. В той самий час шийка матки є гормонально залежним органом і безперервно піддається фізіологічним, циклічним змінам в залежності від менструального циклу [30].

В виникненні раку шийки матки грають роль і генетичні і модифікуючі фактори. В даний час більшість дослідників вважають, що найбільш важливу роль в виникненні рака шийки матки грають середовищні, тобто екзогенні модифікуючі фактори, до яких можуть бути віднесені і травма, запалення, вірусна інфекція, а також в ряді випадків хімічні та фізичні фактори, які використовують для попередження вагітності й з лікувальною метою. До генетично обумовлених факторів відносять вік, гормональні зсуви, які пов’язані з виконанням специфічних функцій жіночого організму, захворювання залоз внутрішньої секреції, а також імунологічний статус [6].

Ризик захворювання раком шийки матки у жінок, кровні родичі яких хворіли онкологічними захворюваннями в 1,6 раз вище ніж в інших. Це більш характерно для родичів хворих раком молочної залози і талі матки, чим раком шийки матки. Припускається, що випадки раку шийки матки в одній родині пов’язані як з генетичними факторами, так і з внутріродинною передачею “інфекційного початку” [7].

При дослідженні в області епідеміології раку шийки матки виявлені вагомі коливання в частоті цього захворювання в різних географічних зонах та різних етнічних групах населення, які проживають в однакових кліматично-географічних умовах.

Відомо, що по тим чи іншим причинам різні групи населення в процесі історичного розвитку знаходились у відносній етнічній ізоляції одна від одної, механізм якої може бути різним.

В процесі онтогенезу відбулося розшарування не тільки морфологічних ознак, але й ознак, які складають “групову біохімію”, яка обумовлює генетичні відмінності і схильність до раку різних локалізацій [31].

Сама висока захворюваність раком шийки матки відмічена на Ямайці (58,9 на 100000 жіночого населення), а сама низька – в Ізраїлі (6,4 на 10000 жіночого населення). В цей самий час, в самих “ендемічних зонах” відмічено відмінність в показниках захворюваності корінних жителів та приїжджих. Певно в основі відмінностей лежать генетичні особливості [7].

Модифікуючі фактори можуть бути обумовлені станом внутрішнього середовища (ендогенні) або впливом зовнішнього середовища (екзогенні). Кожна група факторів може мати значення в виникненні рака шийки матки.

Експериментальні дослідження які вказують на важливу роль гіперестрогенії у виникненні патології шийки матки підтверджують вплив гормональних зрушень. Детальне морфологічне вивчення змін шийки матки в віковому аспекті дозволило І.А. Яковлевій ствердити, що передракові захворювання шийки матки деколи не пов’язані з запаленням, а в їх основі лежать гормональні зміни. Епітелій шийки матки є тканиною – мішенню і знаходиться під постійною гормональною залежністю. Природно допустити, що порушення або зміна гормоноутворення може порушити клітинні цикли, які інтенсивно змінюються, і привести до малігнизації епітелію.

З ендогенних факторів, детально вивчено вплив віку. Ризик раку шийки матки зростає в 2-4 рази до 50-59 років. Однак це стосується клінічно вираженого раку (I-IV стадії). Середній вік хворих з початковими формами значно менший і для передінвазивного раку – 39-42 роки, для мікроінвазивного – 41-43 роки.

До ендогенних факторів відносять передракові захворювання шийки матки, які характеризуються надмірною проліферацією (поліпи, ендоцервікози, проста лейкоплакія) і активною регенерацією. Всі ці зміни носять доброякісний характер. Але в процесі загоювання, наприклад перекриття циліндричного епітелію багатошаровим плоским, на ектоцервіксі можуть виникнути різного роду атипії епітеліального покриву [32].

Як і показують спостереження, тих чи інших ендогенних впливів на епітелій шийки матки недостатньо для виникнення пухлини. Екзогенні модифікуючі фактори грають важливу роль в реалізації патологічного ефекту в органах, “розміщених на межі” середовища існування і організму. Шийка матки належить до органів, які найбільш часто піддаються зовнішньому впливу [20].

В житі жінки є два періоди, коли проходить активна метаплазія епітелію шийки матки – ранній підлітковий вік та перша вагітність. При цьому епітеліальні клітини особливо чутливі до впливу оточуючого середовища. За думкою деяких авторів, метапластичні клітини, які володіють фагоцитарною функцією, є “мішенню” для впливу канцерогенів.

Велика роль в етіології раку шийки матки відводиться ранньому початку статевого життя, а значить, і більш тривалому її періоду. Напевно, грає роль не тільки механічна травма та тривалість статевого життя, а також і анатомічна й функціональна незрілість цього органу до моменту початку статевого життя і репродуктивного періоду [32].

При вступі у статеві відносини в віці до 17 років відносний ризик розвитку рака шийки матки складає 1,74 проти 0,63 після 20 років. Ризик збільшується при частій зміні сексуальних партнерів: при одному-двох – 0,27, при п’яти і більше – 3,85.

Вік початку статевого життя впливає і на строки клінічного проявлення захворювання. Жінки, які вперше вийшли заміж в 26-30 років. захворюють на рак шийки матки на 3-4 роки пізніше, ніж жінки, які вступили в шлюб в 16-20 років.

При першій вагітності, яка наступила у віці молодше 17 років, ризик захворювання склав 3,37, в 18-20 років – 2,11, в 21-23 роки – 1,13 і в більш старшому віці – 0,16 [20].

Багато авторів відмічають, що у 57-61% хворих інвазивним і передінвазивним раком перша вагітність наступила до 18 років, а роди – 20 років [4].

Дані про вплив кількості вагітностей та пологів на захворюваність раком шийки матки суперечливі. Деякі дослідники вважають, що у жінок, які мали 3 і більше пологів, ризик раку шийки матки зростає. Інші стверджують, що нормальні пологи не впливають на захворюваність. Але травми шийки матки, які в більшості жінок наступають при перших пологах, в подальшому створюють умови для розвитку проліферативних та хронічних запальних процесів: порушується іннервація та трофіка тканин, виникають надриви колових м’язових волокон в області зовнішнього зіву.

Є підстави вважати, що в генезі перерахованих захворювань шийки матки мають значення аборти, які викликають суттєві зрушення в нейроендокринній регуляції функцій організму. У хворих передраком і раком шийки матки аборти в анамнезі зустрічаються на 10-12% частіше, ніж в контрольній групі.

Обговорюються питання про можливу етіологічну роль вірусу звичайного герпеса (ВЗГ) 2-го типу при раці шийки матки. Вважають, ВЗГ 2-го типу передається статевим шляхом і переважно чоловіками. Встановлено, що чоловіки хворих на рак шийки матки при наступному одруженні сприяють підвищенню захворюваності раком нових партнерів в 3,5 рази в порівнянні з контрольною групою. У хворих раком шийки матки частіше виявляються антитіла до ВЗГ 2-го типу і титр останніх, вище, ніж у здорових жінок. Відмічено також, що хворі на рак шийки матки частіше і в більш ранньому віці є носіями ВЗГ 2-го типу, ніж здорові жінки. У жінко, в сиворотці яких виявлені антитіла до ВЗГ 2-го типу, дисплазія та рак шийки матки зустрічаються відповідно в 2 і 8 разів частіше, ніж у жінок, в сиворотці яких антитіла до ВЗГ 2-го типу відсутні [31].

За даними P. Seth, рак і передракові стани виявляються в 6 раз частіше. У жінок, які не народжували до 24 років з антитілами до вірусу звичайного герпеса 2-го типу, дисплазія шийки матки виявляється в 4 рази частіше ніж у здорових жінок [15].

При інвизивній формі раку шийки матки зміст антитіл та їх титри в сиворотці вище, ніж при дисплазії та передінвазивному раці. Таким чином, жінки з високим титром антитіл до ВЗГ 2-го типу схильні до раку шийки матки.

Встановлена низька захворюваність раком шийки матки у жінок, чоловіки яких в дитинстві піддавались циркумцизії (євреї, мусульмани). Звичайно це пояснювалось відсутністю смегми, в склад якої входять стеарини, які володіють канцерогенними властивостями. Однак деякі автори стверджують, що роль обрізання у чоловіків в профілактиці раку шийки матки збільшена. В Ефіопії близько 90% чоловіків піддаються обрізанню, але рак шийки матки є однією з найбільш частих пухлин у жінок.

Останнім часом обговорюється значення змішування генетичного матеріалу сперматозоїдів і клітин епітелію шийки матки. Канцерогенний вплив можуть мати багаті аргініном гістани, які утворюються при розпаді сперматозоїдів. При цьому можлива антипічна проліферація клітин епітелію.

Передракові захворювання шийки матки можуть бути пов’язані з деякими професійними шкідливостями. Найбільш висока захворюваність реєструється у відносно молодих ростучих містах з переважним розвитком хімічної на нафтохімічної промисловості.

При довготривалому проживанні поблизу хімічних заводів та будівельних комбінатів також зростає ризик захворювання раком шийки матки. За даними О.Л. Смахтиної, частота передпухлинних захворювань шийки матки у жінок, зайнятих в гірськорудній промисловості, складає 11%, в нафтопереробній – 17,6%, в тютюновому виробництві – 19,3%. В середньому у міських і сільських жінок цей показник не перевищує 8-8,5%[34].

Профілактичні огляди дозволяють виявляти передрак шийки матки і є реальною основою профілактики раку. Вони ведуть до зниження кількості первинно виявлених хворих з цією формою пухлини [13].

При аналізі можливих етіологічних факторів раку шийки матки стає очевидним, що причиною виникнення захворювання є поєднання їх в індивідуальній пропорції для кожної жінки. Співпадіння в однієї жінки генетичних та модифікуючих факторів створює загрозу онкологічного захворювання та накладає відповідальність на медичний персонал за своєчасне проведення всіх відомих діагностичних та лікувальних заходів, здатних уберегти її від раку шийки матки [31].

## 1.2. Діагностика передпухлинних та пухлинних процесів шийки матки.

Існує точка зору. що рак шийки матки – це захворювання. якому можна запобігти або виявити на початковій стадії [3].

Одним з основних принципів клінічної онкології є розпізнавання фонових та передракових захворювань, а також рання діагностика злоякісних процесів. Достовірність діагностики багато в чому залежить від того, наскільки орган доступний для безпосереднього та інструментального дослідження. Шийка матки доступна усесторонньому дослідженню [6].

Незважаючи на те, що злоякісні пухлини шийки матки доступні для візуального контролю, приблизно 70% хворих поступають в стаціонари з ІІ та ІІІ стадією пухлинного процесу. Ракові хворі, які звертаються за допомогою, досить часто проходять недостатньо повне, не завжди диференційоване клінічне обстеження [9].

В даний час розроблені високоінформативні методи дослідження шийки матки, які можуть бути застосовані в умовах поліклініки та в стаціонарі. За останні декілька десятиріч підхід до діагностики раку шийки матки значно змінився. В 40-і роки основним було пасивне виявлення цього захворювання при зверненні хворих зі скаргами. Діагностика раку ґрунтувалася частіше за все на оцінці скарг та результатах гінекологічного огляду, і цього було досить для встановлення діагнозу процесу пізніх стадій хвороби. В даний принциповою установкою є розпізнавання початкових форм раку та захворювань, що йому передують. Для діагностики ранньої онкологічної патології застосовують комплексне обстеження з використанням сучасних методів, які дозволяють охарактеризувати патологічний процес на тканинному та на клітинному рівнях, а також на рівнях функціональних та обмінних порушень. В даний час ведеться активне виявлення хворих серед жінок, які вважають себе здоровими [6].

Система обстеження здорового жіночого населення повинна включати два етапи.

Для виявлення хворих раком шийки матки на першому етапі оцінюються анамнестичні дані, проводиться загальний огляд та завір матеріалу з різних ділянок шийки матки для цитологічного дослідження. На підставі клініко-цитологічних даних відбираються жінки, які підлягають поглибленому дослідженню.

Поглиблене дослідження включає три групи методів і проводиться хворим з наявністю ознак раку шийки матки або при його очевидному клінічному проявленні. В першу з них входять загальноклінічні методи, які дозволяють оцінити загальний стан хворої і визначити пораження екто- або ендроцервіксу; до другої – методи, за допомогою яких можна диференціювати злоякісну пухлину шийки матки з захворюваннями іншої природи. Третю групу складають методи, які застосовуються у хворих з доведеним діагнозом раку шийки матки. Вони передбачають уточнення ступеня розповсюдження пухлинного процесу [26].

Для раннього розпізнавання раку шийки матки не потрібно принципово нових методів, так як поєднання клінічного, ендоскопічного (компоскопія, кольпомікроскопія) та морфологічного (цитологічне і гістологічне) досліджень дозволяє вирішити всі діагностичні проблеми [3].

Діагностика всякого захворювання, в тому числі раку шийки матки, починається з вивчення анамнезу та скарг. Для початкових етапів раку шийки матки анамнестичні дані мають розглядатися індивідуально з позицій онкологічного ризику.

Одним з етапів об’єктивного дослідження хворої в розпізнаванні раннього раку шийки матки є гінекологічний огляд [31]. За допомогою огляду стає можливим уточнення локалізації пухлини, особливості її місцевого розповсюдження, визначення анатомічної форми пухлини. Орієнтовні дані про епітелій шийки матки вдається отримати за допомогою проби Шиллера (забарвлювання шийки матки розчином Люголя). При її використанні в ряді випадків виявляються йоднегативні ділянки епітелію, що служить основою для більш ретельного кольпоскопічного і цитологічного дослідження [37].

Виявити патологічні зміни на шийці матки, які не розрізнені неозброєним оком, допомагають кольпоскопія і кольпомікроскопія. Головне їх призначення складається в виявленні передракових захворювань та ранніх стадій раку зовнішніх органів і шийки матки.

Одним з найбільш доступних високоінформативних методів дослідження шийки матки є кольпоскопія. Вона дозволяє виявити й конкретизувати зміни епітеліального покриву шийки матки; чітко відмежувати вогнище ураження від незміненої слизової оболонки; здійснити прицільне взяття мазків та прицільну біопсію, що значно підвищує точність цитологічного і гістологічного дослідження [9].

Перевагою кольпомікроскопії перед кольпоскопією є можливість спостерігати в шийці матки мікроскопічну структуру епітеліальних клітин в нормі і при різних патологічних процесах [29].

Широке визнання в діагностиці раку шийки матки знайшов цитологічний метод – мікроскопічне дослідження матеріалу з шийки матки, в якому можуть знаходитися атипові клітини і групи клітин злоякісної пухлини [33].

В останні роки значно змінилися погляди на роль різних діагностичних методів розпізнавання раку шийки матки. Кольпоскопія і цитологічне дослідження мазків з шийки матки, рекомендовані А.І. Серебровим як додаткові методи при діагностиці раннього раку, є обов’язковими, так як забезпечують одержання об’єктивної інформації на тканинному і клітинному рівнях [31].

Розробка проблеми раку шийки матки неможлива без застосування гістологічного методу, який дозволяє прослідкувати злоякісну трансформацію епітеліального пласта та судити про його взаємовідносини з підлеглою тканиною. За допомогою цього методу не тільки вирішують практичні питання диференційованої діагностики, але також досліджують закономірності розвитку злоякісних пухлин.

Для вивчення гістогенезу раку шийки матки та передракових станів в даний час використовують не тільки світлооптичну мікроскопію, але також методи електронної мікроскопії, які дозволяють вивчати ультраструктури клітин та міжклітинні взаємовідносини в процесі злоякісної трансформації [9].

Цінним джерелом додаткової інформації при обстеженні хворих раком шийки матки служить метод контактної бета-радіометрії. Він ґрунтується на здатності радіоактивного фосфору включатися в клітини злоякісних новоутворень в більшій кількості в порівнянні з концентрацією його в симетричній вогнищу ураження ділянці нормальної тканини, в якій накопичення ізотопу приймається за 100%. Виявлення ділянок тканини шийки матки з підвищеним накопиченням радіоактивного фосфору створює сприятливі умови для виконання прицільної біопсії [37].

Новим перспективним напрямком в розробці діагностичних методів є вивчення гістохімічних особливостей покривного епітелію шийки матки на ранніх етапах малігнизації. Ці дослідження дозволяють одержати уявлення про метаболічні зміни в тканинах, які відбуваються в процесі злоякісної трансформації [6].

РШМ – перша злоякісна пухлина, виникнення інвазивних форм якої може бути попереджено в найближчі роки. Для цього не потрібно нових відкриттів, так як застосування випробуваних методів морфологічної і ендоскопічної діагностики вирішує основні діагностичні проблеми [2].

Цінність діагностичних методик визначається можливістю їх широкого використання в повсякденній практиці. В даний час найбільш доступні високоінформативні методи дослідження – кольпоскопічний, гістологічний та цитологічний. Комплексне застосування цих методів дозволяє диференціювати початкові етапи малігнизації й поставити правильний діагноз у 94% хворих [6].

## 1.3. Ефективність цитологічного скринінгу у виявленні передпухлинних станів і ранніх форм раку шийки матки.

В світовій практиці поворотним пунктом в рішенні проблеми раку шийки матки стало упровадження масових цитологічних обстежень шийки матки – цитологічного скринінгу [18].

В 1989 році сповнилося 40 років від початку здійснення програми цитологічного скринінгу рака шийки матки (РШМ), яка вперше почала проводитися в канадській провінції Британська Колумбія.

Теоретичні обґрунтування цитологічного скринінгу РШМ прості. Було показано, що цитологічний метод дослідження є досить чутливим методом діагностики передраку (дисплазій) і початкового передклінічного РШМ. Отже, якщо за допомогою цитологічного методу обстежувати всіх жінок, то можливо виявити хворих з передраком і початковими стадіями раку, які добре підлягають лікуванню, і таким чином попередити розвиток у цих жінок інвазивного РШМ.

Цитологічний скринінг РШМ почав швидко розповсюджуватися в різних країнах: в 50-х роках – в США, в Китаї, з початку 60-х років – в Японії, Фінляндії, Швеції, Ісландії, з початку 70-х років – в тоді ще ГДР, ФРГ, в Бразилії і інших країнах [28].

В нашій країні широке упровадження скринінгу РШМ почалось тільки в 1978-1979 роках.

Система скринінгу і доінвазивних та мікроінвазивних форм РШМ, яка існує нині в Україні, опирається на оглядові кабінети у жіночих консультацій, поліклініках, амбулаторіях, фельдшерсько-акушерських пунктах. Хоч теоретично вказана система повинна б працювати злагоджено та ефективно, на практиці бачимо, що ситуація РШМ в Україні, на жаль суттєво гірша порівняно з розвинутими державами Заходу [17].

Про ефективність цитологічного скринінгу говорить порівняння скринінгових програм, які проводяться в північних країнах. Всі північні країни: Фінляндія, Швеція, Ісландія, Данія, за виключенням Норвегії, - ввели програми скринінгу, які охопили всю країну або, по крайній мірі, значну частину жіночого населення. В країнах, де скринінг проводиться активно, захворюваність та смертність в РШМ суттєво знизилась, в Норвегії ж таке зниження не було відмічено. Особливо показникові дані про зміну смертності від РШМ в цих країнах. В Ісландії, де загальнонаціональні програми охоплювали майже всі вікові групи (29-59 років) і охоплення жінок скринінгом наближувалося до 100%, смертність від РШМ знизилася за 20-річний період на 80%, в Фінляндії і Швеції, де охоплення жінок скринінгом було також дуже високим – на 50% та 34% відповідно. В Данії приблизно 40% населення були охоплені скринінгом, і смертність від РШМ знизилась на 25%. В той же час в Норвегії, де тільки 5% населення підлягало скринінгу, смертність від РШМ знизилась лишень на 10% [36].

Замітність ефективності цитологічного скринінгу РШМ від скринінгової активності виявлена і в інших дослідженнях. В зв’язку з цим слід відмітити, що ефект цитологічного скринінгу проявляється не відразу, а через деякий період часу (15-20 років); чим довше проводиться цитологічний скринінг, тим вище його ефективність. Про це говорить досвід всіх скринінгових програм. Це пов’язано з біологічними особливостями розвитку РШМ. Відомо, що дисплазія епітелію шийки матки може перейти в передінвазивний рак в середньому через 5-8 років, а клінічний рак – через 10-15 років. Через це для виявлення ефекту скринінгу необхідний певний час. Слід сказати, що крім цих повільно розвиваючихся РШМ зустрічаються і пухлини з дуже швидким розвитком, менше 1 року, але їх мало – менше 10%. Такі швидкотекучі пухлини можуть вислизнути від ефекту скринінгу. Відомо також, що не всі випадки дисплазії та внутріепітеліального раку переходять в інвазивний РШМ, буває і зворотній розвиток процесу, але можливості його значно зменшуються по мірі зростання епітеліальної атипії. При карциномі in situ зворотній розвиток процесу зустрічається лишень в окремих випадках [16].

Успіхи скринінгу РШМ багато в чому залежать від правильної його організації та контролю за його проведенням. Так, в Ісландії і Фінляндії є комп’ютерні системи обліку та виклику жінок для проведення скринінгу, а також реєстрації даних скринінгу і слідкування за хворими; охоплення жінок скринінгом в цих країнах досить високе, а ефективність його значно вище, ніж в Норвегії і Англії, де скринінг пасивно доступний для всіх жінок.

Викликає сумнів доцільність проведення щорічного скринінгу всіх жінок. Це питання широко обговорюється в літературі в зв’язку з тим, що в різних країнах прийняті різні міжскринінгові інтервали. Так, в Фінляндії скринінг проводиться з 5-річним інтервалом, в Швеції – кожні 4 роки, в Ісландії і Китаї – кожні 2-3 роки. В США Американське протиракове товариство радить проводити скринінг РШМ з інтервалом принаймні 1 раз в 3 роки, хоча є й заперечення на користь щорічних скринінгів. В Данії також прийнятий 3-річний міжскринінговий інтервал [28].

Питання про періодичність цитологічного скринінгу РШМ повинні вирішуватись в зв’язку з раціональним розміщенням обмежених ресурсів в зв’язку з їх більше ефективним використанням. За розрахунками спеціалістів ефективність скринінгу РШМ приблизно однакова при інтервалах між обстеженнями в 1 і 2 роки. Якщо ж замінити скринінг який проводився 1 раз в 3 роки на щорічний скринінг тієї ж популяції жінок, то об’єм роботи зросте в 3 рази, а виграш в захисті від раку складе лишень 2%. Популяція жінок, яка вже пройшла скринінг належить до низького ризику розвитку РШМ: ймовірність виявлення РШМ у цих жінок в 5 раз менше, ніж у не оглянутих, а смертність від РШМ – в 10 разів менше. З цих даних випливає висновок, що зростання ефективності скринінгу в протираковій боротьбі може бути досягнуто не за рахунок збільшення його частоти, а за рахунок активного залучення жінок, які не проходили обстеження.

Аналізуючи випадки інвазивного РШМ, який був виявлений у жінок в країнах, де скринінг РШМ проводиться дуже ретельно, автори приходять до висновку, що в 70% цих випадків РШМ виник у жінок, які взагалі не приймали участі в скринінзі або обстежувались дуже нерегулярно.

Прихильники щорічних скринінгів обґрунтовують свою позицію низькою чутливістю цитологічних досліджень в деяких лабораторіях, великою кількістю ложнонегативних відповідей. Для зменшення ефекту ложнонегативних цитологічних досліджень в багатьох країнах рекомендують проводити скринінг у жінок 2 роки підряд і при негативних цитологічних даних збільшувати інтервал між скринінгами до 3-5 років. Так, якщо чутливість цитологічного дослідження складає 80%, а 20% випадків початкового РШМ пропускається, то при другому скринінзі, проведеному через 1 рік, залишаться невиявленими тільки 4% випадків початкового раку [16].

Ефективність скринінгу РШМ, безумовно, залежить від чутливості цитологічного дослідження, яка, за даними різних дослідників, складає від 66% до 83%. В 70-90% випадків причиною ложнонегативних цитологічних відповідей є поганий завір матеріалу для цитологічного дослідження і лишень в 10-30% - помилкова інтерпретація цитологічних даних [27].

ВОЗ рекомендує в країнах з обмеженими ресурсами організувати хоча б одноразовий скринінг всіх жінок 35-40 років, а при наявності більших можливостей частоту скринінгу підвищити до 1 разу в 10 або 5 років для всіх жінок 35-55 років. Ідеальним вважається скринінг жінок 25-60 років спочатку 2 роки підряд, при негативних результатах – кожні 3 роки [10].

Від початку ведення скринінгових програм дослідники накопичили великий досвід по цитологічному скринінгу РШМ, який викладений у великій кількості публікацій. Критеріями оцінки ефективності скринінгу є зниження показників захворюваності та, особливо, смертності від РШМ, а також зміна структури захворюваності за рахунок збільшення кількості ранніх стадій РШМ і зменшення занедбаних форм. Аналіз літератури показує, що при вірно організованому документованому і достатньо широко проводимому цитологічному скринінзі РШМ ефективність його досить висока [28].

## 1.4. Цитологічний метод діагностики як один з найбільш доступних високоінформативних методів дослідження

Метод цитологічного аналізу широко застосовується в диференційній діагностиці пухлин й пухлиноподібних уторів різної локалізації, в тому числі матки [12].

Діагностика раку шийки – це область клінічної онкогінекології, де особливо чітко виявляється значення цитологічного методу. Він ґрунтується на цитопатології, тобто на вивченні особливостей будови клітин, характеру міжклітинних зв’язків, співвідношення різних клітинних форм і своєрідності загальної мікроскопічної картини. При розпізнаванні патологічних станів шийки матки об’єктом цитологічного дослідження є ексфоліативний матеріал – клітинні елементи епітеліального покриву, які відторглися в результаті десквамації [6].

Родоначальниками цитологічної діагностики раку шийки матки були Папаніколау і Траут, які першими опублікували в 1943 році атлас по цитодіагностиці. Саме з цього моменту вказаний метод став активно втілюватися в практику. Поштовхом для пошуків інших методів стала та обставина, що метод Папаніколау трудомісткий, дорогий, а тому не зовсім придатний для масових обстежень. В пошуках більш простих способів цитологічної діагностики А.Я. Альтгаузен (1948 р.) опублікував значну кількість відомостей про дослідження нативних нефарбованих препаратів. В 1956 році Siering і Adergold застосували фазово-контрастну мікроскопію в онкологічній цитодіагностиці [14].

В 50 – 60-ті роки важливі праці по цитологічній діагностиці раку шийки матки виконали ряд вітчизняних вчених: Б.І. Железнов, В.А. Швидкова-Роше, Н.Н. Шиллер-Волкова. Значний внесок в розробку критеріїв визначення ранніх етапів малігнизації в 70-і роки внесли Н.І. Нікітіна, В.І. Новик, А.С. Петрова, Є.А. Невська [6].

Діагностика раку за допомогою цитологічного методу ґрунтується на оцінці особливостей величини, форми і структури клітин пухлини, які відторгаються раніше та більш легко, ніж нормальні епітеліальні, що обумовлено впливом деструктивних і альтеративних змін, які відбуваються в вогнищі пухлини. При наявності раку визначається відносно більша величина і деформація пухлинних клітин, ядер і ядерець, ніж клітин нормальних незмінених тканих. При цьому виявляються інша інтенсивність їх зафарбовування і нерівномірність розподілу хроматину, патологічні мітози і інші відхилення від норми [24].

Цитологічне дослідження включає в себе три основних етапи: забор матеріалу, приготування препарату та його мікроскопічне вивчення. Результативність дослідження в значній мірі обумовлена якістю матеріалу і приготування мазків [25].

Препарати продивляються в свіжому стані (нефіксованому і незабарвленому) або фіксовані і забарвленому. Препарати вивчають під звичайним світловим мікроскопом (світлова мікроскопія). Для одержання більш широкої інформації про зміни клітинного складу препарату застосовують і ряд інших сучасних мікроскопічних методів дослідження, серед яких найбільше розповсюдження одержали методи фазово-контрастної і люмінесцентної мікроскопії [26].

В останні роки увагу дослідників привернув метод люмінесцентної мікроскопії, який базується на вибірковому поглинанні спеціальних світних барвників (флюорохроми) нуклеїновими кислотами клітин. При фарбуванні цитологічних препаратів флюрохромами виникає різнокольорове світіння, обумовлене яскраво забарвленим комплексом флюрохром + нуклеїнова кислота. Різноманітне світіння цих комплексів в клітинах дозволяє диференціювати ядерні і цитоплазматичні нуклеїнові кислоти і тим самим судити про функціонально-гістохімічні властивості останніх. Нуклеїнові кислоти РНК з акрилом оранжевим дають яскраво-червоне або оранжеве до рожевого світіння, а ДНК – від зеленого до жовтого. Люмінесцентна мікроскопія забезпечує одержання додаткових ознак, які відносяться до морфологічної та функціональної характеристики пухлинних клітин. Клітини злоякісних пухлин (особливо ядра інтенсивніше, ніж клітини нормальні та доброякісних пухлин, насичуються флюорохромом, більш яскраво флуоресціюють і більш легко виявляються при мікроскопії препарату. Надлишок кількості РНК і ДНК в (клітині) збільшує яскравість і спектр флуоресценції в біл. червоного (РНК) і жовтого (ДНК) кольору.

При фазово-контрастній мікроскопії структурні компоненти клітин виявляються більш легко, ніж на забарвлених мазках. Звичайно контури оболонок, цитоплазми, ядер, ядерець темно-сірого кольору, нуклеоплазма прозора, однорідна або з слабко помітною сіруватою плямистістю (при раці), цитоплазма блідо-сірого, ядерця темно-сірого відтінків, включення цитоплазми різних відтінків, в залежності від їх природи [25].

Дослідження А.Н. Мельника, Н.А. Бувельцовой показали рівнозначну діагностичну цінність фазово-контрастної або люмінесцентної мікроскопії і оцінки мазків, забарвлених по Романовському-Гімзу, Папаніколау. На практиці ж перевагу надають першим двом методам, так як на їх проведення іде лиш кілька хвилин, а на дослідження з фарбуванням 40-60 хвилин [9].

Цитологічна діагностика включає етапів, на кожному з яких оцінюються різноманітні відомості клінічного характеру, особливості одержання матеріалу, макроскопічні дані про об’єкт вивчення, мікроскопічна картина при малому та великому збільшенні мікроскопа, відомості про цитоморфологію нативних, звичайно пофарбованих клітин [24].

Діагностика раку цитологічним методом ґрунтується на оцінці величини форми, структури та кольору клітин пухлини [8].

При мікроскопії препаратів враховують 4 головних цитоморфологічних критерії:

- клітинний (форма і величина клітин, ядер, ядерець, ядерно-цитоплазматичний і ядерцево-ядерний індекс, зафарбованість, цілість ядра та цитоплазми);

- структурний (розміщення клітин відокремлене, а також у вигляді пластів та структур, які нагадують залози, сосочки тяжі, колбочки, пучки);

- фон цитологічного препарату.

Морфологічні ознаки малігнізації клітин хоча і неспецифічні, але відрізняються від ознак їх нормальних прототипів й інших клітин непухлинної природи [12].

Проліферативні зміни встановлюють по значному збільшенню розмірів клітин і ядер, збільшенню ядерець без ознак атипії.

Атипія ядер – це симптомокомплекс змін, до яких належать збільшення ядер, що обумовлює диспропорцію розмірів ядра та цитоплазми, неправильна форма ядер, нерівний контур оболонки, багатоядерність, нерівномірне розміщення хроматину. Описані ознаки Папаніколау вивчив як “дискаріоз” і вважав, що вони патогномонічні для ранні етапів злоякісного процесу. В даний час встановлено, що дискаріоз клітин вазально-паравазального та поверхневого шарів найчастіше зустрічається при передінвазивному та мікроінвазивному раці, але може постерігатися також при важкій дисплазії. Якщо симптомокомплекс ознак неповний, то його можна виявити не тільки на ранніх етапах малігнізації, але й при запаленні.

Поняття “атипія клітин” включає зміни форми клітин, які можуть бути досить давніми і для поверхневих та проміжних клітин – ракетоподібна, витягнута, для вазально-паравазальних клітин – овальна й полігональна. В симптомокомплекс атипії клітин входять також гіперхроматоз і поліморфізм ядер, нерівність контуру ядер й порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, ексцентричне розміщення ядер, нерівномірний розподіл хроматину [69].

Оскільки при цитологічному аналізі неможливо визначити ознаки інфільтративного росту, а структурні взаємовідносини пухлинних клітин з стромою та підлеглою тканиною лишаються невизначеними, то це обмежує діагностичні можливості аналізу. Однак цей метод за короткий період часу (20-25 років) одержав визнання в медицині, особливо в онкологічній практиці, завдяки наступному: можливості розпізнавання раку в початковій (преклінічій) стадії; доступності, безболісності, безпечності одержання матеріалу; можливості неодноразового дослідження в динаміці вогнища пораження, яке або підлягає, або не підлягає лікуванню; можливості вивчення клітин в різних положеннях та проекціях, різними методами мікроскопії; швидкій установці діагнозу; придатності методу для виконання цитохімічних реакцій; хорошими результатами діагностики, близькими до даних гістологічного дослідження; простому обладнанню лабораторії та можливості організації похідної лабораторії [12].

Метод використовується для виявлення індивідуальної чуттєвості злоякісної пухлини до хіміопрепаратів, вибору відповідних лікарських препаратів, для прогнозування перебігу хвороби. Цитологічний контроль за хворими з передраковими змінами (дисплазія) шийки матки позволяє від надлишкового радикалізму в лікувальній практиці, дозволяє визначити швидкість перетворення дисплазії в ракову пухлину [23].

Достовірність цитологічної діагностики раку шийки матки не залежно від стадії захворювання складає 89,7 – 96,3% [6].

Цитологічний метод в загальному задовольняє потреби, що представлені до способів масового обстеження населення [5].

Цінність цитологічного методу в протираковій боротьбі полягає в тому, що він дозволяє виявити початкові етапи малігнизації до появи візуальних змін шийки матки й тим самим сприяє ранньому виявленню злоякісного процесу [6].

Завдяки високій інформативності, простоті, легкості та безпечності одержання матеріалу цитологічне дослідження широко застосовується в системі масових профілактичних оглядів та зарекомендувало себе як незамінний метод пошуку хворих передраком й з початковими формами раку шийки матки серед практично здорового населення [1].

Підвищення виявляємості раку шийки матки при профілактичних оглядах досягнуто в результаті використання методу цитологічного дослідження. Виявлення раку при масовому цитологічному дослідженні вагінальних мазків складає в середньому 3-4 випадки на 1000 жінок. Щорічний систематичний контроль забезпечує зменшення кількості хворих раком. Цитологічне обстеження жінок не тільки призводить до зменшення кількості виявлених хворих, але й змінює співвідношення інвазивних та передінвазивних форм раку на користь останніх [12].

## 1.5. Морфологічні особливості онкологічної патології шийки матки

Як показують багаточисельні клінічні спостереження, виникненню і розвитку раку шийки матки передують патологічні процеси, які можна виявити візуально або за допомогою спеціальних методів дослідження. Тільки у 2-11% хворих рак виникає в незмінених тканинах.

Для розуміння сутності основних патологічних процесів необхідно уявити собі структуру нормальної слизової оболонки вагінальної частини шийки матки та цервікального каналу [31].

В нормі слизова оболонка шийки складається з покривного епітелію і строми. Плоский багатошаровий епітелій вагінальної частини шийки матки у жінок репродуктивного віку є високо диференційованою тканиною, яка має складну будову та функціональні особливості. Епітелій, який покриває шийку матки складається з 4-х шарів: поверхневого, проміжного, парабазального, найбільш глибокого – базального.

Поверхневі клітини представлені елементами полігональної форми з чіткими контурами. Діаметр клітини від 35 до 50 мкм., протоплазма іноді з підверненими краями. Ядра маленькі, розміщені центрально, темного кольору, внаслідок великого вмісту хроматина, часто пікнотичні. Клітини цього шару проявляють тенденцію до ороговівання й легко піддаються десквамації.

Проміжні клітини округлої, овальної або лад’євидної форми, трохи менші в порівнянні з поверхневими (діаметр 20-35 мкм.), цитоплазма більш глибоких шарів фарбується базофільно. Ядра більш великі в порівняні з поверхневими клітинами. В ядрах іноді можливо виявити ядерця. Клітини розміщуються поодиноко, рідше одношаровими пластами.

Парабазальні клітини круглі, з контурами досить чіткими, діаметром від 15 до 18 мкм., в мазках вони зустрічаються в пре- та постменопаузальному періодах життя жінки. Цитоплазма у вигляді вузької кайми, базофільна, фарбується інтенсивно. Ядра розміщені центрально, клітини лежать вільно й дуже рідко у вигляді скупчень.

Базальні клітини – це дрібні, круглі, іноді продовгуваті, незрілі епітеліальні клітини, які розміщуються на базальній мембрані. Діаметр їх від 15 до 20 мкм. Ядра великі, фарбуються інтенсивно, цитоплазма у вигляді вузького обідка, різко вазофільна. Базальні та парабазальні клітини не слід розмежовувати, так як при диференціальній діагностиці це немає суттєвого значення.

Співвідношення епітеліальних клітин може змінюватися в залежності від віку, фази менструального циклу. Для жінок в пре- і постменопаузальному періодах характерно виявлення клітин проміжного, парабазального і базального шарів. В мазках можуть також виявлятися і лусочки плоского епітелію, еритроцити, поодинокі нейтрофільні лейкоцити. Іноді виявляються епітеліальні клітини верхніх відділів статевої системи (ендометрію, маткових труб), різноманітна бактеріальна флора, сперматозоїди.

Циліндричний епітелій каналу шийки матки зустрічається дуже часто в мазках, взятих з каналу шийки матки. В мазках циліндричний епітелій розміщується у вигляді окремих круглих клітин, групами або комплексами. Цитологічна картина епітелію залежить від проекції клітин в мазку. При бічній проекції клітини епітелію каналу шийки матки нагадують палісад, мають неправильну чотирикутну форму злегка заокругленими кутами. Ядро базофільно, круглої або овальної форми. Цитоплазма у вигляді тонкого обідка знаходиться біля основи клітини. При розгляді одношарового пласта зверху або знизу ці клітини нагадують торцеву мостову або бджолині стільники, тісно прилягають одна до одної, мають шестикутну форму. В центрі клітини знаходиться ядро [32].

При вивченні етапів малігнізації епітелію шийки матки доцільно використовувати класифікацію в основу якої покладені клініко-морфологічні ознаки [31].

Запропонована наступна клініко-морфологічна класифікацію патологічних процесів шийки матки.

1. Фонові процеси: псевдоерозія, лейкоплакія, поліп, плоскі кандіоломи.
2. Передраковий процес – дисплазія: слабка, помірна, важка.
3. Передінвазивний рак (ca in situ, внутрішньоепітеліальний рак).
4. Мікроінвазивний рак.
5. Інвазивний рак: плоскоклітинний ороговіваючий, плоскоклітинний неороговіваючий, аденокарцінома, диморфний залозисто-плоскоклітинний, низькодиференційований [19].

В даний час розрізняють дві групи передпухлинних станів шийки матки: фонові захворювання, які сприяють розвиткові раку і передракові, які в значній кількості випадків переходять в рак та передують його розвиткові [25].

Патологічні процеси шийки матки Е.В. Коханевич, І.А. Яковлева і Б.Г. Кокуте ділять на фонові, передракові й рак. Фонові процеси поділяють на гіперпластичні, пов’язані з гормональними порушеннями (ендоцервікоз, поліп, папілома, проста лейкоплакія, ендометріоз), запального характеру (справжні ерозії, гострий і хронічний цервіцит різної етіології) і посттравматичні (розрив, ектропіон, рубцеві зміни).

До перерахованих процесів відносять дисплазію (легка, помірна, важка форми), яка виникає на незміненій шийці матки або в області фонових процесів, лейкоплакію з явищами атипії клітин, еритроплакію, аденоматоз [7].

Більшість авторів підтримують концепцію про те, що процес малігнизації епітелію шийки матки проходить скрізь наступні послідовні стадії: дисплазія, рак in situ, інвазивний рак. Разом з тим є дані про безпосередній перехід дисплазії в інвазивний рак, минаючи рак in situ [40].

Клінічний досвід показує, що дисплазія – динамічний процес. Вона може регресувати, прогресувати або залишатися довготривалий час без динаміки. Повна її регресія спостерігається приблизно в 6% випадків, перехід помірної дисплазії в важку або в передінвазивний рак – в 31%, важкої дисплазії в передінвазивний рак – в 39,6% [9].

Про безпосередній зв’язок диплазії із злоякісним процесом свідчить виявлення ділянок дисплазії поряд з вогнищами передінвазивного раку. І.А. Яковлева і Б.Г. Кукуте виявили поєднання передінвазивного раку з дисплазією у 85% хворих. О.Ф. Чепик у 91,1% хворих виявив ділянки дисплазії різного ступеню між вогнищами передінвазивного раку і незміненим плоским епітелієм [6].

Відмічений факт наявності латентного періоду, соізмиримого роками, на протязі якого дисплазія переходить в передінвазивний або в інвазивний рак. Це забезпечує можливість профілактики останнього шляхом активного виявлення дисплазії при масових цитологічних обстеженнях і її лікування [9].

# ІІ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

## 2.1. Умови, об’єкти і методика експерименту.

Проведені дослідження мали на меті вивчення ефективності цитологічного методу дослідження в діагностиці передракових захворюваньі раку шийки матки.

Дослідження проводились в цитологічній лабораторії Коломийського онкологічного диспансеру.

В роботі в якості об’єкту виступала група хворих передраковими захворюваннями і раком шийки матки, у яких були взяті мазки з цервікального каналу і шийки матки для цитологічної діагностики.

Мазки були взяті за загальноприйнятою методикою при гінекологічному огляді. Після фіксації шляхом висушування на повітрі мазки забарвлювали за Романовським – Гімзою та вивчали їх за допомогою мікроскопу “Біолам”.

При вивченні мазка основна увага приділялась виясненню гістогенетичної приналежності виявлених клітинних елементів, оцінці ступеню відхилення в їх структурі від нормальних прототипів і визначенню характеру патологічного процесу. При дослідженні виявлені клітини співставлялися з їх варіантом в нормі, а також при різних патологічних процесах.

При дослідженні цитологічних препаратів мікроскопічним методом з фонових процесів було виявлено:

* запальний процес (В мазках багато поліморфноядерних лейкоцитів. При трихомонадному запаленні спостерігали трихомонади, при грибкових інфекціях – міцелій грибка. При запаленні, особливо трихомонадної природи, часто вивлялися зміни епітеліальних клітин багатошарового плоского епітелію, що виражались у збільшенні ядер.);
* ендоцервікоз (В цитологічних препаратах хворих ендоцервікозом, нараду з лейкоцитами, плоским епітелієм, виявлялися клітини циліндричного епітелію. В цитограмах виявлена проліферація клітин плоского і циліндричного епітелію.);
* лейкоплакія, проста форма (В мазках при даній формі лейкоплакії відмічалася значна кількість клітин багатошарового плоского епітелію, які розміщені групами та поодиноко. Переважно всі клітини – без’ядерні.);
* легка дисплазія (В мазках при дисплазії легкого ступеню спостерігалася гіперплазія клітин базального і парабазального шарів, клітинних і ядерний поліморфізм, збільшення мітотичної активності. Такі зміни були характерні для глибоких шарів багатошарового плоского епітелію, клітини проміжного та функціонального шарів лишалися без змін.);
* помірна дисплазія (В мазках при помірній дисплазії поражена частина епітелію була представлена клітинами витягнутими, овальними, щільно прилягаючими одна до одної. Порушено ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Ядра круглі, витягнуті або овальні, гіперхромні. Спостерігалися мітози, в тому числі й патологічні. Цитологічно в мазках виявлялися клітини типу базальних, парабазальних і проміжних шарів. Характерний ядерно-цитоплазматичний зсув: збільшення ядра, груба структура хроматину. Цитоплазма слабо базофільна, добре виражена. Поряд із зміненими клітинами в мазках зустрічалися клітини без змін, тобто характерні для проміжного та функціонального шарів.);
* важка дисплазія (В мазках спостерігалася значна кількість клітин базального та парабазального іноді проміжного шарів, які утворювали комплекси. Відмічався виражений поліморфізм ядра. Спостерігався значний ядерно-цитоплазматичний зсув. Ядра поліморфні, контури їх іноді нерівні, хроматин грубий. Ядерця в ядрах зустрічалися рідко. Виявлялися двохядерні клітини. В мазках іноді можна було бачити гігантські клітини з великим яром. Цитоплазма клітини вакуолізована. Форма окремих клітин неправильна. Але відмічалася однотипність змін ядра та цитоплазми в багатьох клітинах. Клітини зберігали чіткі межі і їх можна було диференціювати по належності до того чи іншого шару багатошарового плоского епітелію.);
* лейкоплакія з атипією (Цитологічно в мазках спостерігались без’ядерні клітини багатошарового плоского епітелію. Серед клітин поверхневого шару епітелію зустрічалися окремі атипові клітини).

При дослідженні цитологічних препаратів мікроскопічним методом з ракових процесів було виявлено:

* передінвазивний рак шийки матки (В цитограмі при предінвазивному раці містилися нормальні клітини багатошарового плоского епітелію, клітини характерні для дисплазії і клітини з морфологічними ознаками злоякісності. Останні небагаточисельні, розміщені поодиноко або утворювали невеликі групи з 2-3 клітин. Морфологічно клітини різноманітні. Ядра їх різко збільшені, спостерігався виражений зсув ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Контури ядер нерівні, структура хроматина глибчата. В мазках атипових клітин було менше, ніж при інвазивному раці, переважали клітини, зміни яких характерні для дисплазії.);
* інвазивний рак шийки матки (При ороговіваючому плоскоклітинному раці клітини великі, різноманітні за формою: круглі, овальні, стрічкоподібні, веретеновидні, булавовидні. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення змінено за рахунок збільшення ядра. Контур цитоплазми нерівний. Ядра круглі, великі, іноді досягали гігантської величини, розміщені, як правило, в центрі клітин. Поліморфізм ядер нерізко виражений. Хроматин крупноглибчатий або крупнозернистий, ядерця зустрічалися рідко. Цитоплазма фарбувалася в сіро-блакитний колір, іноді вона була прозорою. скловидною або вакуолізованою. В неороговіваючому плоскоклітинному раці клітини овальної або округлої форми з рівним контуром.Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко змінено за рахунок збільшення ядра. Ядра різко поліморфні. Форма їх округла, овальна, бобовидна, трикутна. Хроматин дрібнозернистий. Характерні ознаки: нормо- і гіперхромія ядер, наявність 1-3 ядерець, цитоплазма у вигляді вузького обідка.

Для підтвердження цитологічного висновку користувались даними гістологічного дослідження.

# ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## 3.1. Цитологічне дослідження хворих дисплазіями шийки матки різного ступеню важкості.

Експериментальні дані, а також клінічні й морфологічні дані говорять про те, що немає раку без передракових процесів. В шийці матки інвазивному раку також передують передракові процеси, серед яких одне з найперших місць займають різні види дисплазій, котрі не мають певних клінічних ознак. Багато авторів підтримують концепцію про те, що процес малігнізації епітелію шийки матки проходить через наступні послідовні стадії: дисплазія, передінвазивний рак, інвазивний рак [40].

Дисплазію розглядають як самий ранній етап малігнізації плоского багатошарового епітелію шийки матки, який закономірно переходить в передінвазивний рак. В залежності від ступеню клітинної атипії і будови епітелію в класифікації є три типи дисплазії – легка, помірна, важка. Частота злоякісного переродження залежить від ступеню дисплазії: найбільш часто воно спостерігається при важких дисплазіях [6].

Велике значення для характеристики патологічного процесу, а також диференціальної діагностики дисплазій має цитологічне дослідження шийки матки і мазків з шийки матки і цервікального каналу шийки матки.

Таблиця 1.

Дані цитологічного дослідження у хворих з дисплазією.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитологічне заключення | Кількість хворих | | З них з дисплазією різного ступеню | | |
| абс. число | % | лекга | помірна | важка |
| Без особливостей | 8 | 9,1 | 1 | 6 | 3 |
| Запалення | 4 | 4,6 | 1 | 2 | 1 |
| Ендоцервікоз | 13 | 14,8 | 3 | 5 | 5 |
| Лейкоплакія | 11 | 12,5 | 6 | 3 | 2 |
| Легка дисплазія | 8 | 9,1 | 1 | 6 | 1 |
| Помірна дисплазія | 9 | 10,2 | 1 | 6 | 4 |
| Важка дисплазія | 11 | 12,5 | - | 6 | 5 |
| Лейкоплакія з атипією клітин | 6 | 6,8 | - | - | 6 |
| Цитограма початкових форм раку | 9 | 10,2 | - | 1 | 8 |
| Плоскоклітинний рак | 9 | 10,2 | 1 | 1 | 7 |
| Всього | 88 | 100,0 | 14 | 32 | 42 |

Цитологічне дослідження поверхневого зішкрібу з шийки матки і цервікального каналу шийки матки проведено у 88 хворих дисплазією шийки матки різного ступеню важкості: у 14 хворих була легка дисплазія, у 52 – помірна дисплазія і у 42 – важка дисплазія.

У 36 (41,0%) хворих в поверхневому зішкрібі з шийки матки ознак дисплазії не було виявлено. У 28 (31.9%) хворих одержані цитограми фонових процесів: у 13 (14,8%) в цитограмах виявлена картина, на підставі якої дано заключення про наявність ендоцервікозу, у 11 (12,5%) виявлена картина лейкоплакії, у 4 (4,6%) спостерігалася картина запального процесу.

У 8 (9,1%) жінок цитограма була без особливостей.

Цитологічна картина дисплазії спостерігалася у 28 (31,8%) хворих. З них у 8 (9,1%) була виявлена картина легкої дисплазії, у 9 (10,2%) – помірна дисплазія, у 11 (12,5%) хворих картина відповідала важкому ступеню дисплазії.

У 6 (6,8%) хворих при дослідженні поверхневого зішкрібу з шийки матки були виявлені цитограми лейкоплакії з атипією клітин.

У 18 (20,4%) жінок цитограми відповідали раку: у 9 (10,2%) хворих – цитограми ранніх форм раку, у 9 (10,2%) – мікроскопічні картини плоскоклітинного раку шийки матки.

## 3.2. Цитологічне дослідження хворих з початковими формами раку шийки матки.

При дослідженні цитологічних препаратів хворих раннім раком шийки матки з більшості дається заключення про наявність раку.

Чим більш розповсюджений злоякісний процес, тим частіше цитолог має можливість виявити атипові клітинні елементи. Розвиток мікроінвазивного раку, як правило, відбувається на фоні передінвазивного (двофазний варіант) і у вигляді винятку, минаючи цю фазу, на фоні дисплазії (однофазний варіант). Мікроінвазивний рак характеризується клінічними збільшенням ознак злоякісності, клітинного атипізму, структурних змін епітеліального пласту.

При передінвазиному раці співпадання цитологічного та гістологічного діагнозу відмічено у 69,6% хворих, при мікроінвазивному раці – у 77,2% хворих [31].

Таблиця 2.

Дані цитлогічного дослідження хворих з початковими формами раку шийки матки.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитлогічне заключення | Кількість хворих | | | |
| передінвазивним раком | | мікроінвазивним раком | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| Плоскоклітинний рак | 11 | 22 | 25 | 32,5 |
| Початкові форми раку | 28 | 56 | 37 | 48,1 |
| Дисплазія | 3 | 6 | 4 | 5,2 |
| Фонові захворювання | 8 | 16 | 11 | 14,2 |
| Всього | 50 | 100,0 | 77 | 100,0 |

Цитологічне дослідження поверхневого зішкрібу з шийки матки і цервікального каналу проведено у 50 хворих передінвазивним і 77 хворих мікроінвазивним раком шийки матки.

При дослідженні цитлогічних препаратів одержані різні типи цитограм.

У 39 (78%) хворих передінвазивним раком і у 62 (80,6%) хворих мікроінвазивним раком дано цитологічне заключення про наявність раку.

Своєрідна мікроскопічна картина – цитограма ранінх форм раку при передінвазивному раці виявлено у 28 (56%) хворих. при мікроінвазивному раці – у 37 (48,1%) хворих.

Цитограми плоскоклітинного раку були виявлені у 11 (22%) хворих з переінвазивним раком і у 25 (32,5%) хворих мікроінвазивним раком.

У решти хворих клітинний склад поверхневого зішкріба з шийки матки не відображав наявності злоякісного процесу. В цитограмах цих хворих: у 3(6%) з переінвазивним раком і 4 (5,2%) з мікроінвазивним раком, була виявлена картина помірної та важкої диспазії. У 8 (16%) хворих і 11 (14,2%) відповідного спостерігалися мікроскопічна картина фонових захворювань. Відсутність даних, які свідчили би про наявність злоякісного процесу, обумовлено, очевидно, незначними розмірами вогнища пораження, локалізацією його в каналі шийки матки, а також тим, що у частини хворих мікроскопічні вогнища раку виникли на фоні дисплазії. Можливо, що у цих хворих атипові клітини глибоко лежачих шарів багатошарового плоского епітелію могли не попасти в цитологічний препарат.

## 3.3. Зіставлення даних цитологічного і гістологічного досліджень при виявленні в мазках загрожуючої по раку патології шийки матки.

Обов’язкове застосування цитологічного обстеження у всіх жінок старше 20 років дозволяє вирішити питання ранньої діагностики дисплазії, переінвазивного і інвазивного раку шийки матки.

Хоча цитологічний метод високоінформативний, він все ж пов’язаний з можливістю помилок.

В зв’язку з можливістю ложнонегативних цитологічних заключень лікування не повинно починатися без гістологічного підтвердження діагнозу [2].

Таблиця 3.

Зіставлення даних цитологічного і гістологічного досліджень при виявленні в мазках загрожуючої по раку патології шийки матки.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитологічне заключення | Кількість обстежених жінок | | З них з гістологічним заключенням | | | | | | | |
| інвазивний рак | | передінвазивний рак | | дисплазія | | фонові процеси | |
| абс.  число | % | абс.  число | % | абс.  число | % | абс.  число | % | абс.  число | % |
| Рак | 18 | 100,0 | 9 | 50,0 | 6 | 33,3 | 3 | 16,7 | - | - |
| Важка дисплазія | 10 | 100,0 | 3 | 30,0 | 3 | 30,0 | 3 | 30,0 | 1 | 10,0 |
| Помірна дисплазія | 12 | 100,0 | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | 6 | 49,9 | 2 | 16,7 |
| Всього | 40 | 100,0 | 14 | 35,0 | 11 | 27,5 | 12 | 30,0 | 3 | 7,5 |

Проведено порівняльне вивчення результатів цитологічного і гістологічного дослідження 40 жінок, у яких при профілактичних оглядах в мазках виявлена загрожуюча по наявності раку патологія: у 18 жінок дано заключення про наявність раку, у 10 жінок цитологічна картина мазка відповідала важкій дисплазії, у 12 – помірної дисплазії шийки матки.

По даним гістологічного дослідження у 14 (35,0%) жінок виявлено інвазивний і у 11 (27,5%) – передінвазивний рак шийки матки, у 12 (30,0%) – дисплазія шийки матки і у 3 (7,5%) – фонові процесі шийки матки.

У 9 (50,0%) з 18 жінок з цитограмами раку виявлено інвазивний рак і у 6 (33,3%) – передінвазивний рак шийки матки.

За гістологічними даними у 3 (30,0%) з 10 жінок з цитологічними заключеннями важкої дисплазії виявлено інвазивний рак і у 3 (30,0%) – передінвазивний рак шийки матки.

Із групи 12 жінок з цитограмами помірної дасплазії виявлено інвазивний рак у 2 (16,7%) і ще у 2 (16,7%) жінок – передінвазивний рак шийки матки.

## 3.4. Залежність результатів цитологічного обстеження хворих з патологією шийки матки від методу забору матеріалу для дослідження.

Відомо, що результати цитологічної діагностики значною мірою залежать від способу забору матеріалу. Матеріалом для цитологічного дослідження при патологічних станах шийки матки є в основному матеріал, отриманий за допомогою пінцету, шпателя, зонда. Однак, всі ці методи забору матеріалу дозволяють отримати клітини з поверхневих шарів епітелію, які, як правило, некротизовані, деформовані або мають ознаки ороговіння, що зумовлює малоінформативність мазка і загалом знижує цінність цитологічного методу діагностики передраку та раку шийки матки.

З метою оптимізації цитологічної діагностики передпухлинних станів та доклінічних форм раку шийки матки використовують спеціальний шпатель Ейра. Він зручний для одержання повноцінного мазка тим, що один з його кінців використовується для взяття мазка з поверхні вагінальної частини шийки матки, інший – із цервікального каналу шийки матки.

Таблиця 4.

Результати обстеження хворих залежно від методу забору матеріалу для цитологічного дослідження.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитологічне заключення | Жолобуватий зонд | | Шпатель Ейра | |
| абс.число | % | абс.число | % |
| Легка дисплазія епітелію | 6 | 31.6 | 8 | 42,1 |
| Помірна дисплазія епітелію | 3 | 15.8 | 5 | 26,3 |
| Важка дисплазія епітелію | - | - | 2 | 10,5 |
| Рак | - | - | 1 | 5.3 |
| Дисплазія не виявлена | 10 | 52,6 | 3 | 15,8 |
| Всього | 19 | 100,0 | 19 | 100,0 |
| Інформативність обстеження | 9 | 47,4 | 16 | 84,2 |

Обстежено 19 жінок з патологією шийки матки. Для порівняльної якісної оцінки вивчались мазки з шийки матки і цервікального каналу, забор матеріалу для яких проводився не тільки жолобуватим зондом, а й шпателем Ейра.

При використанні шпателя Ейра для забора матеріалу більше число випадків зміни клітин епітелію ніж при застосуванні жолобуватого зонда: 16 інформативних мазків проти 9 мазків.

При цьому здебільшого виявлялися цитограми характерні для диспластичних змін шийки матки різного ступеня вираженості. Цитологічна картина легкої дисплазії виявлена у 8 (42,1%) хворих, помірної дисплазії – у 5 (26,3%) жінок, важкої дисплазії – у 2 (10,5%) хворих з патологією шийки матки. Навіть виявлена у 1 (5,3%) хворою цитограма, яка відповідає раку шийки матки. У той же час при використанні жолобуватого зонда виявились лише цитологічні картини характерні для легкої та помірної дисплазії епітелію шийки матки відповідно у 6 (31,6%) і 3 (15,8%) хворих.

Отже використання більш удосконаленого методу для забору матеріалу при цитологічному дослідженні патологічних станів шийки матки дозволила збільшити кількість виявлення легкої дисплазії на 10,5%, помірної дисплазії – на 10,5%. Важку дисплазію епітелію та рак, які при заборі матеріалу жолобуватим зондом цитологічно не виявлялись, при застосуванні шпателя Ейра виявлено у 3 (15,8%) хворих.

## 3.5. Зіставлення результатів цитологічного і гістологічного досліджень хворих з патологією шийки матки при удосконаленні методу забору матеріалу.

Для встановлення остаточного діагнозу й підтвердження цитологічного заключення обстеження хворих з патологією шийки матки використовували дані гістологічного дослідження.

Таблиця 5.

Зіставлення результатів цитологічного та гістологічного досліджень при патологічних процесах шийки матки.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Патологія в епітелії | Цитологічне дослідження | | Гістологічне дослідження | | Відсоток збігу |
| абс.число | % | абс.число | % |
| Легка дисплазія | 8 | 42.1 | 7 | 36,8 | 87,5 |
| Помірна дисплазія | 5 | 26,3 | 4 | 21,1 | 80,0 |
| Важка дисплазія | 2 | 10,5 | 2 | 10,5 | 100,0 |
| Рак | 1 | 5,3 | 1 | 5,3 | 100,0 |
| Дисплазія не виявлена | 3 | 15,8 | 5 | 26,3 | 60,0 |

Проведено порівняльне вивчення результатів цитологічного і гістологічного досліджень 19 хворих з патологією шийки матки. Забор матеріалу для цитологічного дослідження проводився за допомогою шпателя Ейра.

Цитологічно у 8 (42,1%) хворих виявлена легка дисплазія епітелію шийки матки, у 5 (26,3%) – помірна дисплазія, у 2 (10,5%) жінок – важка дисплазія, у 1 (5,3%) хворої цитологічна картина відповідала раку шийки матки.

При гістологічному дослідженні цих жінок дано заключення про те, що легка дисплазія виявлена у 7 (36,8%) хворих, помірна дисплазія – у 4 (21,1%), важка дисплазія – у 2 (10,5%) жінок, у 1 (5,3%) хворої дано заключення про наявність раку шийки матки.

При зіставленні результатів цитологічного та гістологічного досліджень отримано дані, які свідчать, що при тяжкій дисплазії епітелію та раку шийки матки збіг діагнозів складає 100%. Дещо менший відсоток збігу діагнозів спостерігали при слабкій та помірній дисплазіях: відповідно 87,5 і 80,0%. Загалом збіг цитологічного та гістологічного діагнозів виявлено в 85,5% випадків.

# ВИСНОВКИ

1. При дослідженні цитологічних препаратів хворих з дисплазіями шийки матки різного ступеню важкості у 28 (31,8%) хворих цитограма відображала суть патологічного процесу: мікроскопічна картина мазка відповідала дисплазії. У 18 (20,4%) жінок були виявлені цитограми раку: у половини хворих – цитограми ранніх форм раку, у решти – мікроскопічні картини плоскоклітинного раку, при чому переважно у хворих з важкою дисплазією епітелію шийки матки.

2. Цитологічне дослідження є ефективним методом діагностики при обстеженні хворих з початковими формами раку. В зв’язку з тим. що мікроінвазивний рак в порівнянні з переінвазивним раком характеризується кількісним збільшенням ознак злоякіснотсі, точність цитологічної діагностики вище при мікроінвазивному раці та досягає 80,6%. Тоді як при інвазивному раці – 78%.

3. Цитологічний метод дослідження набуває більш високої ефективності при поєднанні з гістологічним дослідженням. Високий відсоток виявлення переінвазивного і інвазивного раку шийки матки (46,7%) у хворих з цитологічним заключенням важкої і помірної дисплазії епітелію дає підставу розглядати дані цитограми як загрожуючу по раку патологію. Жінки з цитограмами не тільки важкої, але й помірної дисплазії потребують гістологічного дослідження.

4. Ефективність цитологічної діагностики патології шийки матки значною мірою залжить від методу забору матеріалу для дослідження. При використанні біль досконалого методу забору матеріалу інформативність цитодіагностики підвищилась на 36,8%.

5. Цитологічне дослідження матеріалу отриманого при використанні досконалого методу забору, є високоінформативним для виявлення передракових станів та раку шийки матки. Достовірність цитологічних заключень про важку дисплазію епітелію і рак шийки матки складає 100% , загальна діагностична достовірність цитологічного методу складає 85.5%.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакшеев Н.С., Ильяшенко Н.А., Миляновский А.И. Злокачественные новообразования женских полових органов. – М.: Медицина, 1977, С. 24-26.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Ленинград: Медицина, 1989, С. 4-9.
3. Бохман Я.В., Вишневская Е.Е. Ошибки в онкологической практике. – Минск: Высшая школа, 1994, С. 3-4.
4. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов рынка развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. – 1991. - №5. – С. 53-55.
5. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. – М.: Медицина, 1986, С. 41-47.
6. Василевская Л.Н., Винокур М.Л., Никитина Н.И. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. – М.: Медицина, 1987, С. 23-42.
7. Винницкая В.К. Онкологическая гинекология. – Киев: Здоров’я, 1983, С. 9-13.
8. Вишневская Е.Е. Справочник по онкологии. – Минск: Беларусь, 1994, С. 4-12.
9. Вишневская Е.Е. Рак шейки матки. Диагностика, хирургическое и комбинированное лечение. – Минск: Беларусь, 1987, С. 5-8.
10. Воробйова Л.І. Перспективні наукові напрямки в онкогінекології // Матеріали ІХ з’їзду онкологів України. – Вінниця, 1995. – С. 12-14.
11. Воробйова Л.І., Ткачук Т.С., Поліщук Л.З. Оптимізація ранньої діагностики передраку та раку вульви // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. - №3. – С. 114-117.
12. Ганина К.П., Коханевич Е.В., Мельник А.Н. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. – Киев: Наукова думка, 1984, С. 28-32.
13. Гулая В.И., Сабинова В.Ф., Пасиева Т.Х., Максимова В.Т. Виявление и лечение больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов // Акушерство и гинекология. – 1988. - №6. – С. 21-23.
14. Деражне А.Б., Иока Н.М., Угрюмова Р.П. Опыт профилактики рака женских половых органов. – М.: Медицина, 1981, С. 30-33.
15. Исакова Л.М. Цитологическая и морфологическая характеристика папилломовирусной инфекции человека при патологии шейки матки // Архив. патологии. – 1991. – Т.53, №1. – С. 75-79.
16. Кайструкова Д.С., Толич М.В. Ефективність цитологічного скринінгу у виявленні передпухлинних станів і ранніх форм раку шийки матки //Львівський медичний часопис. – 1996. – Т.”, №2. – С. 48-50.
17. Ковальчук І.В., Шпварик Я.В. Рак шийки матки у практиці сімейного лікаря: досвід Заходу //Практична медицина. – 1997. - №7-8. – С. 9-13.
18. Комарова Л. Цитологический скрининг рака шейки матки //Врач. – 1995. – №2. – С. 32-34.
19. Кондриков Н.И. Современные классификации заболеваний шейки матки // Заболевания шейки матки. – Москва, 1997. – С. 6-9.
20. Коротич С.Є. Формування оціночних критеріїв ризику виникнення фонових захворювань шийки матки // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. - №2. – С. 105-106.
21. Коротич С.Є. Сучасні підходи щодо лікування захворювань шийки матки // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1999. - №4. – С. 223-225.
22. Коханович Е.В., Галина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. – Киев: Вища школа, 1997, С. 11-13.
23. Лапиш К.С. Онкология. – М.: Медицина, 1981, С. 63-81.
24. Мелник А.Н., Кондрацкая Р.Н., Куница Л.К. Цитологическая диагностика злокачественных новообразований основных локализаций. – Киев: Здоров’я, 1973, С. 26-29.
25. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей. – Киев: Здоров’я, 1983, С. 134-137.
26. Миляновский А.И. методы диагностики в онкогинекологии. – Киев: Вища школа, 1988, С. 33-41.
27. Морозова В.Т. Цитологические исследования и их место в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. - №3. – С. 40-43.
28. Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 1990. – Т.36, №12. – С. 1411-1416.
29. Новикова Е.Т., Сорокин С.З. Цервикоскопия в диагностике начальных форм рака шейки матки // Советская медицина. – 1991. - №3. – С.86-89.
30. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки. – М.: Медицина, 1983, С. 13-14.
31. Петерсон Б.Е., Чиссов В.И. Ранняя онкологическая патология. – М.: Медицина, 1985, С. 272-278.
32. Петрова А.С. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов. – М.: Медицина, 1985, С. 263-269.
33. Прилепская В.А., Григорянц М.В., Исаев А.К. Комплексная диагностика фоновых процесов и эпителиальных дисплазий шейки матки //Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. №2. – С. 73-76.
34. Прилепская В.А, Фокина Т.А. Фоновые заболевания шейки матки : патогенез, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. – 1990. - №6. – С. 38-39.
35. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. – Минск: Вишейшая школа, 1998, С. 51-52.
36. Старинский В.В., Чисоов В.И., Ковалев П.Н. Эффективность внедрения научных достижений в онкологии // Здравоохранение Российской Федерации. – 1989. - №4. – С. 27-31.
37. Хмельницкий О.К. Патоморфилогическая диагностика гинекологических заболеваний. – Санкт-Петербург: Сотис, 1994, С. 60-62.
38. Шабалова И.П., Марцишевская Ф.Л. Цитологическая диагностика фоновых и предопухолевых состояний по материалу из шейки матки // Лабораторное дело. – 1990 - №7. – С. 44-48.
39. Шпарик Я.В. Статистика раку. – 1997: США, Україна, світ // Медицина світу. – 1997. – Т.2. – С. 101-109.
40. Яковлева И.А., Черный А.П., Бонтарь Э.Р. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации. – Кишинев: Штиинца, 1981, С. 3-15.