

В.В.Суменко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

УДК:[618.3-06:618.146-006.6]-076.3

ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА І ПРОГНОЗУВАННЯ МАЛІГНІЗАЦІЇ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи „Патологія репродуктивної функції жінок та патологія пренопаузи” (номер державної реєстрації 0105U003861).

Ключові слова: цитологічна діагностика, дисплазія, малігнізація, епітелій шийки матки, прогноз, вагітність.

Резюме. Дослідження присвячено вивченню патологічних змін епітелію шийки матки у вагітних, проліферативної активності клітин в осередках патології та удосконаленню цитологічної діагностики стану шийки матки. Було вивчено зв'язок проліферативних процесів патологічно зміненого епітелію шийки матки з патологічними чинниками організму вагітної жінки та опрацьовано критерії прогнозування при дисплазіях епітелію шийки матки у вагітних. У 309 вагітних у першому триместрі вагітності, середній вік котрих склав $26,17 \pm 0,83$ роки, було виявлено патологічні процеси в епітелії шийки матки. За даними кольпоцитології проведено дослідження гормонального стану і виділені кольпоцитологічні типи, які з відомим ступенем достовірності вказують на несприятливий прогноз. Побудована математична модель всіх цитологічних груп вагітних для прогнозу запальних процесів, дисплазій епітелію і преінвазивного раку шийки матки. Розроблена проста і доступна для широкого загалу лікарів прогностична таблиця для діагностики дисплазій і преінвазивного раку.

Надійшла: 11.02.2007

Прийнята: 14.03.2007

Sumenko V.V. The cytological diagnosis and prognosis of malignization of cervical epithelium of uterus in pregnant women.

Summary. The investigation is dedicated to the study of the pathological alterations of cervical epithelium of uterus, proliferative activity in the lesion focuses and the improvement of cytological diagnosis of the state of cervical epithelium of uterus. The correlation between the proliferative processes in abnormal epithelium of uterine cervix and some pathological factors of the pregnant women organism was studied. The criteria for prognosis of the cervical epithelial dysplasia in pregnant women were elaborated on this basis of our data. The pathological processes in cervical epithelium were revealed in 309 pregnant women in the first trimester (mean age of women was $26,17 \pm 0,83$ years). The hormonal state of pregnant women was studied on the basis of colpocytological picture and the colpocytological types which indicate the unfavorable prognosis with a certain degree of validity were determined. The mathematic model for all cytological groups of pregnant women for prognosis of inflammatory processes, epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer was created. The simple and comprehensible prognostic scheme for diagnosis of epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer was developed.

Key words: cytological diagnosis, cervical dysplasia, malignization, cervical epithelium, prognosis, pregnancy.

Вступ

Надзвичайно важливою проблемою сучасного акушерства та гінекології сьогодні залишаються патології шийки матки (ШМ), серед яких доброякісні ураження посідають одне з провідних місць. Дисплазії епітелію шийки матки (ЕШМ) за даними багатьох провідних спеціалістів є одним з етапів розвитку раку шийки матки (РШМ) (Вишнева Е.Е., 2002; Коханевич Е.В., 2004). Відома динамічність змін диспластичного епітелію, серед яких лише у 6% спостерігається зворотна регресія, а в решті відсотків частина процесів деякий час характеризується статичністю, у близько 30% дисплазія прогресує і в 40% переходить в преінвазивний РШМ (Сельков С.А. та співавт., 2005).

В Україні в 2001 році захворіло на РШМ близько 5000 жінок, що складає 17,8 на 100 тисяч жіночого населення. Слід зазначити, що за даними національного канцер-реєстру України в період з 1997 по 2001 рік помітна тенденція до зростання захворюваності на РШМ в молодому діто-

родному віці 20-24 роки (з 1,7 до 2,9 %) та 30-34 роки (з 14,6 до 18,5 %). Збільшення частоти РШМ в ранньому та середньому репродуктивному віці є досить загрозливим чинником, зважаючи на те, що збільшується кількість жінок, які планують народження дитини після 30 років.

Вивчення диспластичних процесів у вагітних має також вагоме медико-соціальне значення, насамперед, через особливості гормонального гомеостазу у вагітних, що в світлі гормональної обумовленості гіперпластичних і диспластичних процесів (Holtz D.O., 2002) набуває більшої гостроти.

Так, відомо, що у значній кількості вагітних діагностується дисплазія або преінвазивний рак ЕШМ, однак зараз немає єдиної, чи навіть наближеної до єдиної точки зору як серед науковців, так і клініцистів щодо лікарської тактики ведення таких жінок. Зокрема, Pavlidis N.A. (2002), Sadler L. et al. (2004), Boardman L.A. et al. (2005) рекомендують переривати вагітність та

проводити адекватне лікування, деякі – Вишневіська Е.Е. (2000), Ward R.M., Bristow R.E. (2002) – для вибору лікарської тактики відносно вагітної жінки та подальших можливих пологів попередньо проводять гістологічне дослідження. Деякі науковці вважають достатньо ефективним повторне обстеження і лікування в постпартному періоді. Така розбіжність у поглядах зумовлена відсутністю патогенетично обґрунтованих критеріїв прогнозу перебігу патологічного процесу ЕШМ під час вагітності.

Таким чином, визначення прогнозу проліферативної активності ЕШМ під час вагітності у вогнищах дисплазій є актуальним і перспективним науковим дослідженням.

Мета

Метою роботи стало удосконалення цитологічної діагностики стану шийки матки та опрацювання критеріїв прогнозування при дисплазіях ЕШМ у вагітних.

Матеріали та методи

У дослідженні було проведено цитологічний скринінг 3256 вагітних в першому триместрі, середній вік котрих склав $26,17 \pm 0,83$ роки. У 303 вагітних було виявлено патологічні процеси в ЕШМ. Вагітних було розподілено на групи: 1 група – 196 вагітних з фоновими процесами; до 2 групи було включено 82 вагітні жінки з діагностованим слабким ступенем дисплазії ЕШМ у вагітних та папіломами (Д-1), (ЦІН-1), (СІУ-НС); 3 група – 25 вагітних жінок із помірно-високим ступенем дисплазії (Д 2-3), (ЦІН 1-2), (СІУ-ВС); до 4 групи увійшло 6 вагітних жінок з діагностованим CIS. CIS відносять до типу CIN III, і тому, через складності диференційної діагностики було вирішено на даному етапі досліджень виділити вагітних Ca in situ ЕШМ в окрему групу. Контрольну, 5 групу, склали 97 здорових вагітних.

Всім групам вагітних було проведено комплексне обстеження, яке включало цитологічний, бактеріоскопічний, кольпоскопічний, кольпоцитологічний і морфологічний методи дослідження. Крім того, для 91 вагітної ми провели поглиблений гістологічний аналіз із визначенням параметрів проліферативної активності патологічно зміненого епітелію ШМ з оцінкою кількісних показників: мітотичного індексу (МІ) та ДНК-синтезуючої функції клітин – індексу мітки (ІМ) методом гісторадіографії в умовах імплантованих дифузійних камер.

Цитологічний скринінг вагітних жінок передбачав таку методику: у вагітної, яка звернулася до лікаря первинно, матеріал для дослідження забирали із слизової оболонки шийки матки і наносили на крайову частину предметного скла, де вивчали структуру епітеліальних клітин і одразу визначали мікрофлору; на середину частину того ж скла наносився епітеліальний зразок з бічного склепіння піхви для вивчення гормонального статусу методом гормональної кольпоцитології.

Діагноз дисплазії ЕШМ встановлювали на основі кольпоскопічних, цитологічних та гістоло-

гічних методів дослідження. Фарбування мазків проводили за методами Папаніколау в модифікації А.В.Руденко, Л.К.Куніци, Папенгейма і Романовського (1981). Класифікацію кольпоскопічних процесів проводили за Коханевич Є.В. (1976). Матеріал для гістологічного дослідження та для дослідження у дифузійних камерах забирався прицільно під контролем кольпоскопії з подальшим його вивченням за загальноприйнятою методикою.

Цитопатологічні зміни ЕШМ класифікували за Папаніколау, за Richart та за Бетесдівською класифікацією. У Бетесдівській класифікації помірний і високий ступені дисплазії поєднані в одну групу (СІУ-ВС). Враховуючи часті випадки виявлення гістологічно високого ступеня дисплазії при цитологічному діагнозі помірного ступеня дисплазії (Зб), а також для більшої онкологічної пильності при патології ШМ у вагітних жінок помірний і високий ступені дисплазії було об'єднано в одну групу – помірно-високий ступінь дисплазії (Зб-в) та ЦІН-I і ЦІН-II в ЦІН I-II.

Нами визначені індекси естрогенної насиченості організму – еозинофільний індекс (ЕІ), каріопікнотичний індекс (КІ) та запропоновано числовий індекс еозинофільних поверхневих клітин при вагітності (ЧЕПКВ). ЧЕПКВ – це сума числових значень кожного виду клітин, включаючи „голі” ядра, відповідні ядру проміжного шару клітини, що є в мазку у вагітних жінок при підрахунку 100 клітин. Кожний тип клітин епітелію піхви умовно позначали цифровою величиною: поверхневі еозинофільні клітини - 1,0; поверхневі базофільні клітини - 0,5; навікулярні, проміжні клітини - 0,0; „голі” ядра при цитолізі – 0,0. По наростанню ЧЕПКВ судили про збільшення загрози переривання вагітності, а його зниження свідчило про нормалізацію гормонального фону і зникнення чинників, що призводять до мимовільних викиднів.

Для прогнозу проліферативної активності та імовірної малігнізації диспластичного епітелію ШМ ми застосовували ауторадіографічні методи. Для визначення проліферативної активності патологічно зміненого епітелію в умовах імплантованих дифузійних камер визначали мітотичний індекс (МІ) та індекс мітки (ІМ) за загальноприйнятою методикою.

Статистичний аналіз проводили, використовуючи методи варіаційної статистики. Для порівнянь внутрішньогрупових та міжгрупових дисперсійних ознак використовували одно- та багатofакторний дисперсійний аналіз. Функціональна залежність визначалась методами регресійного аналізу. Багатомірні спостереження оброблялись статистичними методами з використанням багатofакторного, дискримінантного та кластерного аналізів. Для вирішення прогностичних завдань користувались послідовним статистичним аналізом Вальда (1979). Моделювання проліферативної активності ЕШМ здійснювалось методами регресійного аналізу. Обробка отриманих даних здійснювалась на ПЕОМ.

Результати та їх обговорення

Віковий розподіл жінок із патологічними станами ЕШМ демонструє достовірну перевагу хворих віком до 24 років. Звертають на себе увагу 136 випадків хворих вагітних віком до 24 років із наявністю запальних і фонових процесів, що більше як у 2 рази перевищує аналогічний показник у хворих вагітних жінок віком після 25 років. Такий віковий розподіл свідчив про вірогідне омолодження патологічних процесів ШМ у вагітних. Так, за літературними даними, пік захворюваності на дисплазію ЕШМ спостерігається у віці 20-29 років. У нашому дослідженні встановлено достовірне зменшення процентної частки вагітних жі-

нок віком до 24 років у кожній клінічній групі і збільшення процентної частки вагітних жінок віком від 25-ти до 35 років.

При гістологічному дослідженні ШМ у вагітних 1,2 і 3 груп спостерігались підвищена васкуляризація і набряк стромі, іноді зустрічались ознаки гострого запалення. Інколи спостерігалась децидуоподібна реакція в стромі, багаточаровий плоский епітелій був нерідко гіперплазованим.

У різні терміни вагітності при відсутності патології ЕШМ було виділено такі сприятливі типи кольпоцитологічних мазків (рис.1): лютеїноподібний, навікулярний, цитолітичний, які свідчили про нормальний перебіг вагітності.

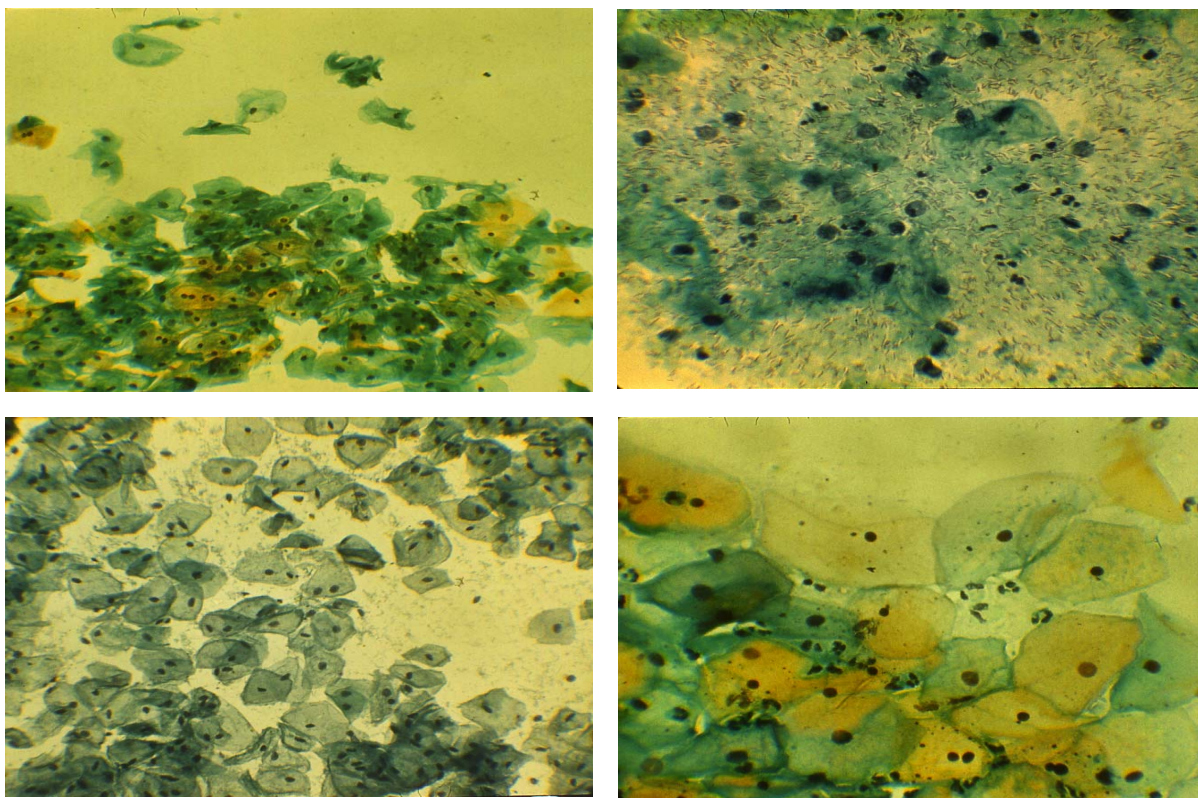


Рис.1. Цитограма. А – лютеїноподібний тип мазка; Б – цитолітичний тип мазка; В – навікулярний тип мазка; Г – корніфікаційний тип мазка. Фарбування за Папаніколау в модифікації Руденко. ×200.

При вагітності з гормональними порушеннями характерним є переважно корніфікаційний тип. При цьому спостерігається змішана піхвова флора, в структурі епітелію різних шарів переважають поверхневі оксифільні клітини. Такий тип свідчить про загрозу переривання вагітності.

При різних видах патогенної флори характер змін при цитологічному дослідженні відрізнявся специфічно до збудника, який спричинював запалення. Гістологічна та цитологічна картини цервіцитів різної етіології на фоні патології ШМ (1,2 і 3 групи) характеризувались вірусними цитопатичними змінами койлоцитарного характеру. При хронічних запальних процесах поряд із запальною атипією виявлені виразні дистрофічні зміни в епітеліальних клітинах. В цитограмах спостерігалась підвищена кількість елементів хронічного

запалення, наявність трихомонад, дріжджоподібних грибів та різних мікроорганізмів.

При вивченні кольпоцитологічних показників у практично здорових вагітних встановлено, що у переважній більшості вагітних контрольної групи було визначено навікулярний тип (61,9 % вагітних) і цитолітичний (28,9 % вагітних) кольпоцитологічні типи, в той час, як лютеальний тип визначався в 4,12 % випадках. У вагітних контрольної групи ми не встановили наявності запальних, прекорніфікаційних і корніфікаційних кольпоцитологічних типів.

При аналізі частоти і питомої ваги кольпоцитологічних типів у кожній із груп обстежених вагітних, встановлено такі кольпоцитологічні типи: лютеальний, навікулярний, цитолітичний, запальний, прекорніфікаційний, корніфіка-

ційний та змішаний. Найбільш розмаїта палітра кольпоцитологічних показників виявлена при запальних та інших фонових процесах ЕШМ: нормальний кольпоцитологічний тип, запальний, прекорніфікаційний, корніфікаційний і змішаний. Визначена полігамна кольпоцитологічна картина, ймовірно, характерна для запальних та фонових процесів ЕШМ у вагітних. При слабкому і високому ступенях дисплазії (2 і 3 обстежені групи вагітних) нами встановлено патологічні кольпоцитологічні типи: переважно прекорніфікаційний у 50,0 % випадків і корніфікаційний до 21,0 %. При високому ступені дисплазії питома вага патологічних кольпоцитологічних типів збільшується: прекорніфікаційний тип діагностувався в 56,0 %, а корніфікаційний тип - в 32,0 % випадків високого ступеня дисплазії у вагітних. Отримані нами результати кольпоцитологічного обстеження вагітних з дисплазіями ми вважаємо характерними для цієї патології ЕШМ.

Згідно нашим даним патологічні кольпоцитологічні типи при високому ступені дисплазії у вагітних розділились аналогічно попередньому ступеню дисплазії. Виявлена подібність особливостей кольпоцитологічної характеристики слабого і високого ступенів дисплазії ЕШМ вказує на певну спорідненість дисплазій у патогенезі. Визначений нами перетин кількості прекорніфікаційних і корніфікаційних типів у межах нижнього і верхнього кварталей (50,0 % усіх даних змінної) кольпоцитологічних типів у вагітних з слабким та високим ступенями дисплазії, а також із Ca in situ ЕШМ дає підстави стверджувати, що у вагітних із дисплазією ЕШМ ймовірно відбувається процес переходу легкого ступеня дисплазії у важкий, а важкого ступеня дисплазії в Ca in situ.

Нами встановлено естрогенові індекси та визначено їх межі для кожної групи обстежених вагітних жінок. Ми відмітили, що ЕІ у вагітних із запальними і фоновими процесами ЕШМ перевищує значення індексу в контрольній групі в 15 разів, але його значення залишається у визначених для вагітних нормативних межах. Значення ЕІ у вагітних з легким ступенем дисплазії більше як у 20 разів перевищує нормативні значення і у 1,5 рази значення ЕІ при запальних та фонових процесах ЕШМ. Середнє значення ЕІ при важкому ступені дисплазії перевищує показники контрольної групи більше як у 28 разів і майже у 2 рази середні значення ЕІ у групі вагітних із діагностованими запальними та фоновими процесами. Отже, за отриманими нами даними, у вагітних з патологією ЕШМ виявляється чітка тенденція до збільшення кількості естрогенів, про що можуть свідчити визначені нами естрогенові індекси. Чим агресивніший патологічний процес ЕШМ, тим кількість естрогенів більша. Узагальнюючий висновок щодо зміни значень всіх естрогенових індексів правомірний, оскільки в ході проведеного дослідження та визначення значень КІ і ЧІЕПКВ були встановлені аналогічні тенденції.

Показники естрогенових індексів підтвер-

джують, що гормональний стан вагітних жінок з патологією ЕШМ достовірно відрізняється від гормонального стану вагітних без патології ЕШМ, також виявлено корелятивні зв'язки естрогенових індексів з цитологічними і кольпоцитологічними даними та віком вагітної жінки.

Показовим було співставлення групи досліджуваних з преінвазивним раком з групою вагітних із патологічними станами ЕШМ за віком, яке було обумовлено віковими особливостями цієї патології, коли зростання захворюваності відмічено до 30-34 років (Rieck G.C. et al., 2006). Визначення у вагітних переважно корніфікаційного і змішаного кольпоцитологічних типів, поєднаних із запаленням, характерне для CIS. Отже, виявлені кольпоцитологічні дані можна використовувати для діагностичного пошуку патології ЕШМ під час вагітності.

Естрогенові індекси при CIS перевищували аналогічні показники при високому ступені дисплазії майже в 1,5 рази, а при слабкому ступені дисплазії - майже у 2 рази. Така достовірна різниця показників естрогенових індексів у жінок з CIS дає підстави виділити їх в окрему групу.

Виявлено достовірні гормональні розлади у вагітних з високим ступенем дисплазії ЕШМ, коли в терміні гестації 12 тижнів еозинофільні індекси перевищували значення естрогенових індексів з 6-го по 11-й тиждень вагітності майже в два рази. В результаті проведеного дослідження встановлено стрімкий розлад гормонального гомеостазу саме з 12-го тижня вагітності. Визначена нами проліферативна активність нормального ЕШМ у вагітних дала можливість встановити ($p < 0,001$), що при наявності запальних та фонових процесів середнє значення МІ перевищує контрольний показник у 20 разів, а ІМ - майже в 38 разів. Отже, розвиток РШМ проходить через етап запальних і фонових процесів ЕШМ, на якому у вагітних відбувається посилення кінетики клітинного росту.

Нами встановлено, що при слабкому ступені дисплазії МІ перевищував нормативні показники контрольної групи у 80 разів, а ІМ - у 153 рази. Мітотична активність ЕШМ при важкому ступені дисплазії перевищувала аналогічний показник контрольної групи (МІ) більш ніж у 90 разів, а ІМ - у 163 рази. У випадках діагностики CIS відмінність показників була достовірною: середнє значення МІ перевищувало контрольні показники у 95 разів, а ІМ - більш ніж 190 разів. Розлади гормонального гомеостазу за даними кольпоцитології при патології ЕШМ і за параметрами проліферативної активності - подібними.

Проведений нами аналіз відмінностей середніх величин еозинофільних і мітотичних індексів у всіх клінічних групах дає підстави передбачати зв'язок проліферативних процесів патологічно зміненого епітелію ШМ з внутрішніми чинниками організму вагітної жінки. Рівень проліферативної активності патологічно зміненого епітелію ШМ, який культивувався в дифузійних камерах, збільшувався. Встановлений нами факт відпові-

дав раннім етапам малігнізації.

В ранні терміни вагітності визначено слабку проліферативну активність ЕШМ, починаючи з 12-го тижня гестації спостерігалось підсилення проліферації. Найменша проліферативна активність спостерігається на 6 і 7-му тижнях вагітності. У терміні 8-11 тижнів проліферативна активність дещо вища як за значенням медіани, так і за значеннями 50 % квартільної межі. Найбільшу проліферативну активність ЕШМ було встановлено у 12 тижнів вагітності. Отримані нами дані кінетики диспластичного епітелію в дифузійних камерах порівняти з даними літератури досить складно, зважаючи на малу чисельність подібних наукових робіт.

Посилення проліферативної активності ЕШМ з вогнищ дисплазії і Ca in situ в терміні вагітності 12 тижнів не є детермінованою ознакою. Значення індексів МІ та ІМ у 12 тижнів майже у два рази перевищують значення проліферативних індексів у 7 та 11 тижнів вагітності. Сьогодні

важко сказати, що насправді сприяє підвищенню проліферативної активності у 12 тижнів вагітності. Ймовірно, для вирішення цієї проблеми недостатньо даних тільки клітинної кінетики.

Розроблені нами моделі патологічних процесів мають достатні прогностичні властивості; а багатоступінчастість прогностичного пошуку має перспективи щодо диференційної діагностики.

Нами розроблено математичні моделі досліджуваних патологічних процесів ЕШМ. Поставлено задачу у вигляді логіт-моделі нелінійної оцінки, коли „є діагноз” - 1, а „немає діагнозу” - 0. Модель логістичної регресії запальних та фонових процесів, де із естрогенових індексів використовувався розроблений показник ЧЕПКВ, базувався на методі оцінки максимальної вірогідності. Значимість цієї моделі досить висока ($\chi^2=258,14$; $p<0,0001$).

Рівняння нашої моделі має вигляд:

$$\text{Група} = \frac{\exp(0,14 - \text{Вік} \times 0,065 - \text{Термінвагітності} \times 0,17 + \text{Кольпоцитотит} \times 0,16 + \text{ІЕКВ} \times 0,26)}{1 + \exp(0,43 - \text{Вік} \times 0,065 - \text{Термінвагітності} \times 0,17 + \text{Кольпоцитотит} \times 0,16 + \text{ІЕКВ} \times 0,26)}$$

Вирішення такого рівняння досить просте: якщо результат алгебраїчних перетворень за допомогою побудованого рівняння-моделі прямує до нуля, то вагітну слід віднести до групи практично здорових осіб. Якщо отриманий результат наближається до одиниці, то вагітну слід віднести до групи з запальними та іншими патологічними процесами ЕШМ.

Було визначено проліферативну активність клітин з вогнищ запальних та фонових процесів ЕШМ, дисплазій та CIS. Нами побудовано математичні моделі, які достатньо ефективно ($p<0,001$) замінюють лабораторне визначення мітотичного індексу та індексу мітки в проліфератах у дифузійних камерах. Розроблена нами діагностична таблиця дає змогу прогнозувати розвиток дисплазії ЕШМ і CIS на основі ймовірного розподілу інтервалів коливань показників, які було визначено. Суму діагностичних коефіцієнтів отримуємо при їх складанні з обов'язковим урахуванням знаку діагностичного коефіцієнту. Якщо результат сягає порогу із знаком „+”, то є підстави говорити про наявність дисплазії ЕШМ. Якщо результат сягає значення порогу „-”, то пацієнтка здорова. Деякі дослідники доводять оптимальність застосування послідовного статистичного аналізу в медико-біологічних науках (Гублер Е.В., 1969), інші ж розглядають їх як проблемні (Айвазян С.А. і соавт., 1983). При розробці діагностичної таблиці нами було враховано основні обмеження: кореляційний зв'язок не перевищував середньої сили, апріорні ймовірності приймалися за рівні, з метою нівелювання випадкових „флуктуацій” роз-

ширяли діапазон коливань показників. Вибір допустимих значень помилки віднесення обстеженої до здорових, коли в неї ймовірна дисплазія чи CIS - 0,1 %, хоча в літературі більш поширене значення 5 % або 1 % (Гублер Е.В., 1969).

Таким чином, описані нами математичні алгоритми не суперечать основним законам математичного моделювання і можуть ефективно використовуватись в теоретичній і практичній онкогінекології.

Отже, результати наших досліджень достовірно демонструють і пояснюють, що при запальних та фонових процесах ЕШМ проліферативна активність клітин у вогнищах патології не має загрозливих для організму вагітної рівнів, а тому необхідно всі заходи спрямовувати на ліквідацію запального процесу і пролонгацію вагітності. У випадках існування фонових процесів у вагітних ми пропонуємо використовувати прогностичні алгоритми для багатоступеневої диференційної діагностики патології ЕШМ і визначати параметри клітинної проліферації, що сприятиме прийняттю адекватного рішення. Аналогічну тактику необхідно прийняти у випадках дисплазії слабого і помірного ступенів.

При різних ступенях (починаючи вже із слабого ступеня) діагностованої дисплазії ЕШМ необхідно передбачати можливість активізації проліферації епітелію в подальшому ($p<0,05$), звідси виникає необхідність рекомендації гістологічного дослідження матеріалу цілеспрямованої біопсії і культивування тканини з патологічного вогнища у дифузійній камері. При важкому ступені дисплазії ЕШМ мітотична активність епіте-

лю, що культивується в дифузійних камерах, в плані малигнізації часто має високий ступінь несприятливого прогнозу ($p < 0,05$), тому важкий ступінь дисплазії ЕШМ є прогностично несприятливим і продовження вагітності є недоцільним.

Підсумок

У результаті скринінгового обстеження 3256 вагітних виявлено 196 (6,02 %) жінок з запальними та фоновими процесами епітелію шийки матки, 82 (2,05 %) з легкою дисплазією, 25 (0,77 %) з важкою дисплазією і 6 (0,18 %) з CIS. Важка дисплазія і CIS у вагітних діагностовані в 951 на 100 000, що перевищує відомі значення захворюваності у невагітних жінок з патологією ЕШМ. За віковим розподілом вагітних з патологічними процесами епітелію шийки матки встановлено середній вік $23,26 \pm 0,2$ роки, при запальних і фонових процесах – $23,02 \pm 0,28$, при дисплазіях – $24,32 \pm 0,47$ років, при CIS – $24,48 \pm 0,82$; тобто спостерігається „омолодіння” патологічних процесів у вагітних. При незміненому епітелі шийки матки у 94,85 % вагітних спостерігаються сприятливі кольпоцитологічні типи. При запальних та фонових процесах картина кольпоцитологічних типів найбільш розмаїта, сприятливі типи визначаються лише в 5,61 % випадків. При преінвазивному раку шийки матки визначали в 83,33 % корніфікаційний і в 16,67 % - змішаний типи.

Математична модель, побудована методами логістичної регресії, є ефективним засобом дифе-

ренційної діагностики запальних та фонових процесів, різних ступенів дисплазій епітелію шийки матки та преінвазивного раку і дозволяє коректно класифікувати вагітних із незмінним епітелієм шийки матки в 89,69 %, із запальними та іншими фоновими процесами в 94,39 %; із легким ступенем дисплазій в 100 %. Диференційна цитологічна діагностика між важким ступенем дисплазії і преінвазивним раком ефективна у 88,00 %. Математична модель мітотичної активності епітелію шийки матки на основі аналізу цитологічних і естрогенових індексів з урахуванням віку вагітних дозволяє визначити проліферативну активність ЕШМ і охоплює понад 90 % всіх значень мітотичного індексу. Регресійна модель для визначення індексу мітки охоплює близько 93 % всіх значень даного показника. Методами послідовного статистичного аналізу Вальда розроблено діагностичну таблицю для діагностики дисплазій епітелію шийки матки і преінвазивного раку. Алгоритмом лікарської тактики при виявленні передпухлинних процесів шийки матки у вагітних до 12 тижнів є: обов'язкове проведення цитологічного, кольпоскопічного і кольпоцитологічного досліджень.

Перспективи подальших розробок пов'язані з визначенням чітких морфологічних і імуногістохімічних критеріїв для використання в діагностиці і прогнозуванні широкого кола патології матки.

Літературні джерела

Коханевич Е.В. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предрака и рака шейки матки.- К.: Здоров'я, 1976.- 167 с.

Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас.- К.: Гидромакс, 2004.- 116с.

Вишневская Е.Е. Рак и беременность.- Минск, 2000.- 320 с.

Гублер Е.В. Краткие методические указания по составлению диагностических таблиц на основе метода последовательного статистического анализа.- Л., 1969.- 32 с.

Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных.- М.: Финансы и статистика, 1983.- 471 с.

Ward R.M., Bristow R.E. Cancer and pregnancy: recent developments // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.- 2002.- Vol.14, №6.- P.613-617.

Holtz D.O., Dunton C. Traditional management of invasive cervical cancer // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.- 2002.- Vol.29, №4.- P.645-657.

Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and

malignancy // Oncologist.- 2002.- Vol.7, №4.- P.279-287.

Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки / С.А.Сельков, С.В.Ришук, Д.Ф.Костючек, Г.Н.Веденева // Акуш. и гинекол.- 2005.- №3.- С.17-20.

Cervical screening in 20-24-year olds / G.C.Rieck, A.Tristram, A.Hauke et al. // J. Med. Screen.- 2006.- Vol.13, №2.- P.64-71.

CIN in pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology / L.A.Boardman, D.L.Goldman, A.S.Cooper et al. // J. Reprod. Med.- 2005.- Vol.50, №1.- P.13-8.

Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery / L.Sadler, A.Saftlas, W.Wang et al. // JAMA.- 2004.- Vol.291, №17.- P.2100-2106.

Епидемиологические аспекты, диагностика и лечение дисплазий шейки матки с учетом анализа ошибок в их распознавании: Метод. рекомендації / Е.Е.Вишневская, А.Е.Океанов, Т.М.Литвинова и др.- Минск: НИИ ОМР, 2001.- 17 с.

Суменко В.В. Цитологическая диагностика и прогнозирование малигнизации эпителия шейки матки у беременных.

Резюме. Исследование посвящено изучению патологических изменений эпителия шейки матки у беременных, пролиферативной активности клеток в очагах патологии и усовершенствованию цитологической

диагностики состояния шейки матки. Была изучена связь пролиферативных процессов патологически измененного эпителия шейки матки с патологическими факторами организма беременной женщины и выработаны критерии прогнозирования при дисплазиях эпителия шейки матки у беременных. У 309 беременных в первом триместре беременности, средний возраст которых составил $26,17 \pm 0,83$ года, были выявлены патологические процессы в эпителии шейки матки. По данным кольпоцитологии проведены исследования гормонального состояния и выделены кольпоцитологические типы, которые в известной степени достоверности указывают на неблагоприятный прогноз. Построена математическая модель всех цитологических групп беременных для прогноза воспалительных процессов, дисплазий эпителия и преинвазивного рака шейки матки. Разработана простая и доступная для широкого круга врачей прогностическая таблица для диагностики дисплазий и преинвазивного рака.

Ключевые слова: цитологическая диагностика, дисплазия, малигнизация, эпителий шейки матки, прогноз, беременность.