

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ПРИКАРПАТСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ВАСИЛЯ СТЕФАНІКА»  
КАФЕДРА АНАТОМІЇ І ФІЗІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

*Гришуляк Б.В., Гришуляк В.Б.*

# **ЦИТОГІСТОЛОГІЧНА І ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ПУХЛИН**

*Навчальний посібник*

*з дисциплін для студентів спеціальності «Біологія»  
освітньої програми «Лабораторна діагностика»*

ІВАНО-ФРАНКІВСЬК

2020

Міністерство освіти і науки України  
Державний вищий навчальний заклад  
«Прикарпатський національний університет  
імені Василя Стефаника»  
Кафедра анатомії і фізіології людини та тварин

*Гришуляк Б.В., Гришуляк В.Б.*

# **ЦИТОГІСТОЛОГІЧНА І ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ПУХЛИН**

*Навчальний посібник*

*з дисциплін для студентів спеціальності «Біологія»  
освітньої програми «Лабораторна діагностика»*

Івано-Франківськ

2020

УДК 616-09

ББК 56.9

Г 82

*Розглянуто і затверджено до друку Вченою радою Факультету природничих наук ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» (протокол №3 від 24.12.2019 р.)*

Рецензенти:

*Герашенко С.Б.* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

*Попович Ю.І.* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

**Б.В. Грицуляк, В.Б. Грицуляк**

**Г82** Цитогістологічна і лабораторна діагностика пухлин. Навчальний посібник. – Івано-Франківськ, 2020. – 60 с.

Начальний посібник складений відповідно до програми нормативної дисципліни «Цитогістологічна діагностика пухлин» для студентів спеціальності «Біологія», освітньої програми «Лабораторна діагностика».

Метою та завданням курсу є надання студентам відомостей про цитогістологічні особливості змін в органах та тканинах при доброякісних і злоякісних пухлинах.

УДК 616-09

ББК 56.9

© Грицуляк Б.В., Грицуляк В.Б.

## ЗМІСТ

ТЕМА.1. ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ПУХЛИНИ .....	5
ТЕМА.2. МОРФОЛОГІЯ ПУХЛИН. ХАРАКТЕРИСТИКА РОСТУ І ГРУПИ	
ТЕМА.3. ГОРМОНАЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ ПУХЛИН .....	
ТЕМА.4. ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ .....	
ТЕМА.5. МОРФОГЕНЕЗ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗМІН.....	
ТЕМА.6. ДІАГНОСТИКА ПУХЛИН ШИЙКИ МАТКИ .....	
ТЕМА.7. ПУХЛИНИ ШЛУНКА І КИШЕЧНИКА .....	
ТЕМА.8. ОТРИМАННЯ ТА ПРИГОТУВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ЦИТОГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПУХЛИН .....	

## ТЕМА 1.

### ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ПУХЛИНИ.

#### ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ ПУХЛИН

**Мета.** Дати знання про причини розвитку пухлинного росту клітин і тканин.

**Вступ.** Встановлено, що пухлини можуть викликатися фізичними, хімічними й біологічними агентами, які називаються канцерогенами. Понад 75% ракових захворювань у людей спричинені факторами зовнішнього середовища, передусім – хімічними сполуками. Першими експериментальними доказами канцерогенезу хімічних речовин стали досліді Ямагіва та Ішіківа (1915). Їм вдалось індукувати рак шкіри.

#### **План.**

1. Хімічні канцерогени.
2. Радіаційний та вірусний канцерогенез.

#### **Зміст лекції**

##### **1. Хімічні канцерогени.**

Більшість із них має антропогенне походження. Разом з тим ми не повинні перевищувати їх роль у патології людини, бо лише близько 100 сполук і виробничих процесів визнано канцерогенними для людей.

За хімічною структурою канцерогени поділяють на кілька груп. Найважливіші з них такі:

- а) поліциклічні ароматичні вуглеводи;
- б) ароматичні аміни і аміді;
- в) нітрозаміни і нітрозаміді.

До першої групи належить понад 200 речовин із трьома і більше бензольними кільцями. Лише одну з них, а саме – 3,4-бензпірен зараховано до таких, що здатні викликати рак у людей. Решта викликає пухлини тільки в експериментальних тварин. Канцерогенів цієї групи найбільше в тютюновому димі, відпрацьованих газах автотранспорту, у димі доменних печей, асфальті, відходах хімічних виробництв, у в'ялених і пересмажених продуктах.

Речовини з поліциклічною структурою проявляють переважно місцеву канцерогенну дію. Якщо в експерименті їх наносити на шкіру,

виникає рак, якщо вводити під шкіру, виникає саркома. Поліциклічні ароматичні вуглеводи виділяються з організму різними органами, тому виникають пухлини цих органів: нирок, шкіри, молочних залоз.

Друга група канцерогенів – це переважно азобарвники, для яких характерна наявність двох або більше азогруп (моноазобензол, 2-нафтиламін, бензидин). Ці речовини використовуються для забарвлення натуральних і синтетичних волокон, у поліграфічній промисловості, косметичі, кольоровій фотографії, для синтезу лікувальних речовин, інсектицидів. Канцерогенна дія амінів та амідів проявляється при введенні їх у травний канал, під шкіру або при змащуванні шкіри. Пухлини з'являються в органах, віддалених від місця введення, найчастіше – у печінці, сечовому міхурі, кишечнику, нирках.

Нітросполуки (нітрозаміни й нітрозаміди) характеризуються тим, що мають алкільний радикал. Вони використовуються як антиоксиданти, пестициди, розчинники фарб, напівпродукти при синтезі барвників, ліків і полімерів. Канцерогенність їх для людини не доведена, але експериментальні дані викликають онкологічну настороженість. Доведена можливість синтезу нітросполук у шлунково-кишковому тракті людини з нітритів, нітратів, окислів азоту. Нітрити широко використовуються як консерванти харчових продуктів.

Практично всі хімічні речовини самі по собі не канцерогенні. Вони набувають цих властивостей після того, як потраплять в організм і зазнають метаболічних перетворень. Звідси сформувалося уявлення про так звані кінцеві канцерогени, які здатні взаємодіяти з макромолекулами клітин – ДНК, РНК, білками. Враховуючи роль ДНК у передачі спадкової інформації, найбільше уваги приділяють зв'язуванню канцерогенів саме із цією кислотою. Була виявлена низка продуктів, які дозволили розшифрувати тонкі механізми взаємодії кінцевих канцерогенів із ДНК. Вони переважно метилюють гуанін і порушують комплементарність пуринових основ - замість нормального об'єднання гуанін - цитозин утворюється параметильований гуанін-тимін. Отже, канцерогени викликають точкові мутації в певних позиціях ДНК. Якщо ці мутації стосуються трансформуючих генів, тобто онкогенів, то запускається ланцюг подій які призводять до малігнізації.

## **2. Радіаційний та вірусний канцерогенез.**

Радіаційний канцерогенез. До фізичних канцерогенів належать іонізуючі й меншою мірою – ультрафіолетові промені. Іонізуючі промені діють не прямо, а через утворення високоактивних вільних радикалів, які порушують структуру ДНК. Ультрафіолетові промені перешкоджають її репарації.

Вірусний канцерогенез. Існує багато біологічних чинників, які спроможні викликати пухлинний ріст. Найбільшу групу складають віруси. Отримані незаперечні докази вірусного походження багатьох пухлин у тварин – саркоми Рауса у курей, фіброми й папіломи Шопа в кроликів, раку молочної залози в мишей (вірус передається через молоко). Кількість відомих на сьогодні пухлин у людей, які, безсумнівно, викликаються вірусами, невелика – лімфома Беркіта, назофарингеальний рак, рак шийки матки.

Віруси, що викликають пухлини, називаються онкогенними. Вони поділяються на дві групи залежно від молекулярної структури генома – РНК- вмісні й ДНК-вмісні. Головну групу складають РНКомні онкогенні віруси, які входять до групи ретровірусів. Їх спільною характеристикою є те, що вони мають геном у вигляді одноланцюгової РНК, а також фермент РНК-залежну ДНК-полімеразу (оборотну транскриптазу, ревертазу). Суть вірусіндукованого канцерогенезу зводиться до того, що онкогенні віруси вносять в інфіковану клітину свій геном, до складу якого входить трансформуючий ген – вірусний онкоген. Продукт його діяльності (онкобілок) розпочинає трансформацію клітини й підтримує її в трансформованому вигляді.

Ретровіруси – не головна причина людських злоякісних пухлин, але вони вказують шлях до розуміння головного механізму, що лежить в основі цієї хвороби. Вони стали тією модельною системою, за допомогою якої були отримані найсучасніші дані про тонкі молекулярні спотворення, що відбуваються при клітинній трансформації.

Усе сказане дозволяє зробити кардинальний висновок: пухлина починається з пошкодження ДНК. Цей механізм обов'язковий для всіх пухлин, незалежно від того, якими канцерогенами вони викликані – хімічними, фізичними чи біологічними. Усі вони є канцерогенами якраз через те, що здатні викликати порушення генетичного апарату. Хімічні агенти дають переважно точкові мутації, іонізуюче випромінювання – переважно хромосомні, а ретровіруси вклинюють у молекулу ДНК клітини додаткові гени, серед яких є й онкогени. Таким чином,

пошкодження ДНК можна розглядати як молекулярну основу всіх наступних процесів, які перетворюють нормальну клітину в трансформовану. Іншими словами, пошкодження ДНК – це спільний знаменник, до якого зводиться дія всіх відомих канцерогенів.

**Висновки.** Понад 75% пухлин у людей спричинені факторами зовнішнього середовища: хімічними, радіаційними, вірусними. Ведуче місце серед них належить хімічним канцерогенам та радіації.

## **ТЕМА 2.**

### **МОРФОЛОГІЯ ПУХЛИН.**

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА РОСТУ І ГРУПИ**

**Мета.** Ознайомити студентів з видами пухлинного росту.

**Вступ.** Пухлина, бластома, неоплазма, новоутвір, тумор - патологічний процес, в основі якого лежить безмежне, нерегульоване розмноження клітин, які не досягають дозрівання і диференціювання. Розмноження і ріст при пухлинах відрізняється від усіх видів росту і розмноження клітин, які зустрічаються при продуктивному запаленні, регенерації, гіперплазії, заживленні ран, організації, інкапсуляції тощо. В усіх цих випадках розмноження клітин завершується їх повним дозріванням, диференціюванням і носить пристосувальний характер і навіть захисний. Розмноження і ріст клітин при пухлинах ніякого пристосувального характеру не мають. Статистика свідчить про ріст онкологічних захворювань в світі.

#### **План**

1. Морфологія пухлин.
2. Характер росту пухлин.
3. Основні групи пухлин.

#### **Зміст лекції**



## 1. Морфологія пухлин

Зовнішній вигляд пухлин різноманітний. Також різноманітні їх розміри. Консистенція пухлини залежить від переважання паренхіми або строми. При переважанні паренхіми пухлина м'яка, при переважанні строми пухлина щільна. Вторинні зміни в пухлинах проявляються виникненням некрозів, слизу, кист, відкладанням вапна, що пов'язується з порушенням кровопостачання пухлини.

Мікроскопічна будова пухлин різноманітна. Проте вони мають деякі спільні риси будови. Так, кожна пухлина складається із строми і паренхіми, які в кількісному відношенні сильно різноманітні. В одних пухлинах мало строми і багато паренхіми, а в інших пухлинах, навпаки - багато строми і мало паренхіми, в третіх - строма і паренхіма розподілені порівну. Строма пухлини утворена сполучною тканиною з волокнами і судинами. Паренхіму пухлини утворюють клітини, які характерні для даного виду пухлини, і визначають вид пухлини. Більшість пухлин побудовано по типу органа, тобто мають паренхіму і строми. Строма пухлини росте разом з пухлиною і виникає із строми того органа, із якого росте пухлина. В малодиференційованих пухлинах строма розвинена слабо і представлена тонкостінними судинами і капілярами. Такі пухлини визначають як гістіоїдні. Вони швидко ростуть і швидко зазнають розпаду.

Пухлина, яка відповідає по будові тому органу, в якому вона росте, визначається як гомотипова. Якщо клітини пухлини морфологічно відрізняються від клітин органу незрілістю до такого ступеня, що видаються нібито чужими для нього, така пухлина називається гетеротиповою, гетеро-логічною. Нарешті, клітини пухлини, навіть зрілі, можуть різко відрізнитися від клітин органу, тому що вони попадають внаслідок гетеротопій, тобто внаслідок ембріональних переміщень. Такі пухлини входять в групу гетеротопічних пухлин (наприклад, пухлина із кісткової тканини в стінці матки, пухлина із жирової тканини в легені або в головному мозку).

Від нормального органа пухлину можна відрізнити за наявністю в гістологічній структурі пухлини ознак тканинної і клітинної атипії. Тканинний атипізм проявляється в тому, що в одних місцях пухлини строми більше, а в інших - менше, або її зовсім немає. Клітини пухлини, хоча і зберігають зовнішній вигляд, характерний для даної тканини, проте не утворюють правильних структур, характерних для даного

органа, лише віддалено нагадують орган, із якого розвиваються.

Клітинний атипізм проявляється в змінах будови клітин паренхіми пухлини та її ультраструктур. Інколи зміни клітин такі значні, що клітини за зовнішніми ознаками стають малоподібними до клітин вихідної тканини або органа. Пухлинні клітини уподібнюються їх ембріональним клітинним зачаткам. Такі зміни клітин пухлини визначаються як анаплазія або катаплазія. Клітина змінює свою форму, ядро стає неправильної форми, гіперхромним, в ньому з'являється декілька ядерець. Сукупність ознак, які характеризують клітинну атипію, визначається як морфологічна анаплазія.

В ядрах клітин пухлини виявляється глибока статевого хроматина, яка представляє собою частину жіночої X-хромосоми, і відкритого М.Л. Барр у 1944 році. В доброякісних пухлинах стаття пухлини співпадає із статтю її носія. При злоякісних пухлинах спостерігається неспівпадання статі пухлини і статі носія (баррнегативні і баррпозитивні пухлини).

Патологія мітоза - один із важливих проявів морфологічної анаплазії клітин пухлини. На основі патологічних мітозів виникають мутації, з'являються хромосомні аберації, які відіграють важливу роль в неопластичній трансформації клітин. Чим більше виражена морфологічна анаплазія пухлинних клітин, тим вище мітотична активність клітин, тим частіше виявляються патологічні мітози.

Відомі 5 основних ознак малігнізації:

1. Порушення розмноження клітин.
2. Порушення диференціювання клітин.
3. Зміни морфології клітини і порушення її функцій.
4. Прогресуючий ріст пухлини.
5. Розвиток метастазів і особливий характер взаємодії між клітиною і господарем.

Порівняно з нормальною клітиною ракова клітина менше диференційована, частіше всього вона зовсім не диференційована.

## **2. Характер росту пухлин**

Для пухлин характерний прогресуючий ріст. Ракові клітини при цьому стають все менш диференційованими і все більше інвазивними.

Розмноження ракової клітини можливо лише при наявності стимулюючих факторів або при відсутності інгібіторів. Метаболічна

рівновага (особливо гормональна) і ріст впливають на виникнення злоякісних пухлин. Разом з тим, ракові клітини здатні фіксуватися в різноманітних тканинах, утворюючи таким чином вторинні пухлини або метастази, які володіють автономним ростом. Локалізацію метастазів легко пояснити чисто анатомічними факторами, частіше всього особливостями циркуляції, а також хімічними властивостями середовища.

Пухлини можуть рости скоріше або повільніше, що пов'язано з інтенсивністю клітинного розмноження. Залежно від ступеня диференціювання розрізняють три види росту пухлини:

- 1) експансивний,
- 2) апозиційний,
- 3) інфільтруючий (інвазивний).

Експансивний ріст - пухлина росте сама із себе, клітини не виходять за межі пухлини.

Апозиційний ріст спостерігається при рості пухлини за рахунок неопластичної трансформації нормальних клітин, що можна спостерігати в пухлині.

Інфільтруючий ріст характеризується тим, що клітини пухлини ростуть за її межі, в сусідні тканини і руйнують їх. Інвазія звичайно проходить в бік найменшого спротиву по потенційних шляхах, по ходу нервових стовбурів, кровоносних і лімфатичних судин.

По відношенню до просвіту порожнистого органа пухлини можуть мати екзофітний ріст (ріст в бік порожнини) або ендофітний ріст (ріст вглиб стінки органа).

### **3. Основні групи пухлин**

Пухлини поділяють на три основні групи:

- 1) доброякісні;
- 2) злоякісні;
- 3) пухлини з місцевим руйнуючим ростом.

Доброякісні пухлини складаються із клітин диференційованих, що дозволяє визначити із якої тканини вони ростуть. Як правило вони не дають метастазів. Проте в деяких випадках вони можуть стати злоякісними, тобто можуть зазнавати малігнізації.

Злоякісні або незрілі пухлини складаються із клітин, які значною

мірою втрачають свої цитотипові та органотипові властивості. Звичайно, злоякісна пухлина складається із малодиференційованих або різко анаплазованих клітин з підвищеною мітотичною активністю. Інколи по гістологічній будові важко вирішити питання вихідної тканини, із якої розвивається пухлина. Злоякісні пухлини, які мають мало строми, ростуть швидко. Пухлини з багатою стромою ростуть повільніше, але швидше ніж доброякісні. Виділяють більш диференційовані або менш злоякісні пухлини і менш диференційовані, тобто більш злоякісні пухлини (наприклад недиференційований рак).

Передпухлинні процеси. Велика кількість патологічних процесів при довгому існуванні можуть перейти в пухлину. Такі процеси мають велике практичне значення, оскільки своєчасна діагностика може попередити виникнення пухлини. Особливо важливе значення в розвитку пухлини має дисплазія клітин передусім епітелія, що відрізняється від регенерації тим, що виходить за межі фізіологічної регенерації. Дисплазію вважають оберненим порушенням. Морфологічні прояви дисплазії: порушення дозрівання та специфічної будови клітин, проявляється у варіабільності розмірів та об'єму ядра (плеоморфізм) і збільшенні кількості, часто аномальних мітозів.

**Висновки.** До причин розвитку пухлин відносяться фізичні, хімічні, вірусні і генетичні чинники. За характером росту пухлинні ділянки доброякісні і злоякісні. Пухлини поділяються на: епітеліальні, екзо- та ендокринних залоз, мезенхімальні, нервової системи, системи крові, меланоутворюючої тканини, тератоми.

### ТЕМА 3.

## ГОРМОНАЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ ПУХЛИН

**Мета.** Вміти розрізнити гормональнозалежні пухлини.

**Вступ.** Багато новоутворень, які не викликані гормонами, тим паче мають гормональну залежність росту. Клітини таких новоутворень, як припускається, мають рецептори на мембранах для зв'язування

гормонів; коли дія гормону обмежується, ріст часто сповільнюється, але не зупиняється. Ці властивості використовуються для лікування деяких пухлин.

### **План.**

1. Гормональнозалежні пухлини.
2. Характеристика росту гормональнозалежних пухлини.

### **Зміст лекції.**

#### **1. Гормональнозалежні пухлини.**

1) Рак передміхурової залози – цей рак майже завжди залежить від андрогенів. Видалення обох яєчок або введення естрогенів часто призводить до значної (хоча і тимчасової) регресії ракової пухлини.

2) Рак молочної залози – цей рак часто, але не завжди, залежить від естрогенів і рідше від прогестерону. Гормональна залежність зумовлена присутністю на мембрані клітин рецепторів для естрогену і прогестерону. При даних пухлинах обов'язково необхідно визначати за допомогою біохімічних або імунологічних методів чутливість пухлин до даних гормонів. Видалення яєчників або лікування препаратами, які блокують рецептори до естрогенів, усуває вплив естрогенів і викликає регрес естроген- залежних пухлин молочної залози, але цей регрес – тимчасовий.

3) Рак щитовидної залози – добре диференційовані ракові новоутворення щитовидної залози залежать від тиротропного гормону (ТТГ). Для лікування широко використовується введення гормонів щитовидної залози, які пригнічують синтез ТТГ.

#### **2. Характеристика росту гормональнозалежних пухлин.**

1) Безмежність росту. Ракові клітини «безсмертні», вони здатні ділитися нескінченно, скільки завгодно разів (нормальні клітини максимально здійснюють лише 30 ділень – поріг Хайфлика). Пухлинний ріст припиняється лише в результаті загибелі організму – носія пухлини.

Порушення росту клітин – одна з головних ознак пухлини; вона використовується для визначення доброякісності або злоякісності новоутворення.

2) Надмірна проліферація клітин: неопластичні клітини можуть ділитися швидше, ніж нормальні клітини. В результаті цього виникає

скупчення клітин в тканинах, яке в основному приймає певну форму, однак при лейкемії пухлинні клітини розподіляються в кістковому мозкові і крові і не формують обмежену масу. Важливо знати, що загальне число неопластичних клітин може збільшуватися, навіть якщо швидкість росту низька; наприклад, при хронічній лімфоцитарній лейкемії накопичування неопластичних клітин виникає внаслідок порушення їх диференціювання. При цьому порушується нормальний клітинний цикл, бо клітина не дозріває і не гине в терміни, коли гинуть нормальні клітини.

3) Швидкість росту і злякисність – швидкість проліферації неопластичних клітин значно варіює. Деякі новоутворення ростуть настільки поволі, що їх ріст вимірюється в роках; інші поширюються настільки швидко, що збільшення розміру може спостерігатися протягом декількох днів. Очевидно, що ступінь злякисності новоутворення залежить від швидкості росту: чим швидше пухлина росте, тим злякиснішою вона є.

4) Оцінка швидкості росту – клінічно швидкість росту новоутворення може вимірюватися часом, який необхідний для збільшення розмірів пухлини в два рази. Цей час змінюється від декількох днів при лімфомі Беркітта до багатьох місяців для більшості злякисних епітеліальних новоутворень і до багатьох років - для деяких доброякісних новоутворень. Грубою гістологічною ознакою швидкості росту є мітотичний індекс, який визначається числом мітотичних фігур на 1000 пухлинних клітин в найактивнішій ділянці новоутворення. Як правило, чим вищий мітотичний індекс, тим більша швидкість росту новоутворення. Однак є багато винятків з цього правила. Точніші методи засновані на визначенні зв'язаних з клітинним циклом антигенів, типу циклінів і ЯАПК (ядерний антиген проліферуючої клітини).

5) Прогресія пухлин. Під прогресією пухлини розуміють стійку незворотну якісну зміну однієї або декількох властивостей пухлини. Згідно теорії прогресії пухлин окремі властивості злякисних пухлин можуть значно варіювати, з'являтися незалежно одна від одної і комбінуватися, що складає основу незалежної прогресії різних ознак пухлини. Відповідно теорії прогресії доброякісні пухлини - одна із стадій прогресії, яка не завжди реалізується у вигляді злякисної пухлини. Тому доброякісні новоутворення поділяють на пухлини з високим і мінімальним ризиком малігнізації. Незалежність прогресії

окремих властивостей пухлини визначає непередбаченість її поведінки. Прикладами прогресії пухлин є перехід доброякісної пухлини в злоякісну (малігнізація), перетворення пухлини з гормонально-неактивної в гормонально- активну, розвиток метастазів тощо.

**Висновки.** До гормональнозалежних клітин відносяться: рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак щитовидної залози. Ріст гормональнозалежних клітин характеризується: безмежністю росту, відмінною профорієнтацією клітин, злоякісністю.

## ТЕМА 4.

### ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ

**Мета.** Засвоїти види протипухлинного імунітету.

**Вступ.** Основою профілактичного напрямку вітчизняної медицини є раннє виявлення злоякісних новоутворень. Розрізняють первинну профілактику – проведення широких оздоровчих заходів серед населення, вторинну – виявлення та лікування передракових захворювань, та третій вид профілактики -запобігання прогресування злоякісного новоутворення (розвитку рецидивів та метастазів). Успіх лікування раку можливий на ранніх стадіях захворювання. Безумовно, встановлення діагнозу раку на ранніх стадіях накладає на лікаря велику відповідальність, так як він повинен досконально знати симптоматику передракових станів, ранніх форм раку, а при наявності пухлини, що розвивається, визначити стадію процесу (його розповсюдження по органу, метастазування у лімфатичні вузли, проростання у сусідні органи чи метастазування у віддалені органи). Крім того, лікар-онколог повинен оволодіти різними методами діагностування, досить добре розбиратися в рентгенології, оволодіти ендоскопічними методами і, безумовно, вміти читати та оцінювати лабораторні дослідження. В основу ранньої діагностики раку має бути закладений принцип онкологічної настороженості, а в основу останнього – детальне обстеження кожного хворого, в складних випадках необхідна установка на підозру онкологічного захворювання, а для зняття діагнозу

– застосування стандартів діагностики. Для наглядності слід відмітити принципи ранньої діагностики злоякісних пухлин.

### **План.**

1. Клітинний протипухлинний імунітет.
2. Гуморальний протипухлинний імунітет.
3. Порушення протипухлинного імунітету.

### **Зміст лекції.**

#### **1. Клітинний протипухлинний імунітет.**

Злоякісні пухлини є носіями чужорідної генетичної інформації і, отже, об'єктом захисної реакції з боку імунної системи організму господаря. Нею знищуються будь-які клітини, що несуть чужорідну генетичну інформацію. Злоякісно трансформовані клітини містять продукти власних змінених (мутованих) або чужорідних (вірусних) генів. Захисна дія імунної системи полягає в запобіганні потенційної небезпеки розвитку величезного числа пухлин. Лише деякі клітини, здатні маскувати прояви своєї чужорідності і імунологічний контроль, тому дають початок злоякісним новоутворенням.

Специфічні для пухлин антигени унікальні для ракових клітин і не зустрічаються на нормальних клітинах. Вони є результатом мутацій, що виникають в пухлинних клітинах. Цитозольний процесинг мутантних білків дає пептиди, які презентуючі молекулами гістосумісності I класу індукують клітинну відповідь на пухлини.

Злоякісну трансформацію клітин можуть викликати деякі віруси (вірус саркоми Рауса, ретровіруси, вірус папіломи та інші). У такому випадку пухлинні клітини несуть вірусні білки, які є для організму чужорідними і здатні розпізнаватися імунною системою за рахунок процесингу та презентації молекулами гістосумісності I класу.

Розрізняють також антигени, асоційовані з пухлинами. Вони не унікальні для ракових клітин і нерідко є білками, присутніми також в ембріональних клітинах. У дорослих їх в нормі немає або дуже мало. У пухлинних клітинах ці білки можуть з'являтися за рахунок реактивації ембріональних генів. Прикладом є альфа-фетопротейн, який є ембріональним аналогом альбуміну - основного білка плазми крові.

Головну роль у протипухлинному імунітеті відіграє клітинна імунна відповідь:

- 1) CD8-позитивні Т-лімфоцити. Цитотоксичні СВ8-позитивні Т-



лімфоцити виконують пряму кіллерну функцію. За допомогою T-клітинного рецептора вони розпізнають на поверхні пухлинних клітин пов'язані з молекулами гістосумісності I класу пептидні фрагменти білків, характерних для трансформованих клітин. Специфічне розпізнавання призводить до реалізації цитотоксичної функції CD8-позитивних T-клітин і знищенню пухлинних клітин шляхом апоптозу.

2) CD4-позитивні T-хелпери 1 типу. T-хелпери 1 типу виконують регуляторні функції, допомагаючи успішній реалізації кіллерної ролі CD8-позитивних T-лімфоцитів. Вони також залучають і активують тканинні макрофаги, дендритні клітини і моноцитарні клітини. Вироблення CD4-позитивними T-клітинами 1 типу цитокінів і, в першу чергу, інтерферону-гамма, призводить до міграції в зону локалізації пухлини макрофагальних клітин, їх активації і поглинанню фрагментів пухлинних клітин, що гинуть шляхом апоптозу. Показано, що T-хелпери 1 типу також можуть виконувати цитотоксичну функцію.

3) Макрофаги. Макрофаги володіють фагоцитарною функцією і, крім того, можуть виконувати кіллерну функцію, здійснювану за рахунок локальної секреції цитотоксичних продуктів, що призводить до загибелі пухлинної клітини. Цитотоксичність макрофагів пов'язана також з описаним вище феноменом антитілзалежної клітинної цитотоксичності. Антитіла здатні зв'язуватися з Fc-рецепторами на поверхні макрофагів і одночасно специфічно взаємодіяти з пухлинними мембранними антигенами. Утворення містків між макрофагами і пухлинними клітинами-мішенями може призводити до атаки макрофага на клітину-мішень, в результаті якої остання гине.

4) Натуральні кілери. Натуральні кілери мігрують до зони локалізації пухлинних клітин під впливом продукованих CD4-позитивних T-клітин 1 типу цитокінів (інтерферон-гамма). Інтерферон забезпечує спрямовану міграцію натуральних кілерів (NK-клітин). Вони не володіють антигенною специфічністю, не вимагають антигензалежного диференціювання. Виявивши злякисну клітину, здатні відразу надати цитотоксичну дію. Як і цитотоксичний T-лімфоцит, один натуральний кілер може знищити безліч пухлинних клітин.

Багато пухлинних клітин мають на мембрані знижену щільність молекул HLA I класу, що розглядається як один із шляхів відходу пухлинних клітин від імунологічного нагляду. Інгібуючі рецептори

натуральних кілерів (KIR) в такому випадку не знаходять достатньої кількості своїх лігандів - молекул HLA I класу на мембрані пухлинних клітин. Інгібуючий сигнал з KIR-рецепторів виявляється недостатнім, і НК-клітини здійснюють цитотоксичну атаку, вбиваючи пухлинну клітину.

Крім того, НК-клітини, що несуть на своїй поверхні один із Fc-рецепторів IgG (CD 16 антиген), здатні виявляти антитілзалежну клітинну цитотоксичність. Антитіла проти пухлинних антигенів, пов'язані Fc-ділянкою через CD 16 антиген з НК-клітиною, служать містком між пухлинною клітиною і натуральним кілером. Формування таких містків може призводити до цитотоксичної дії НК-клітин на пухлину.

## **2. Гуморальний протипухлинний імунітет.**

1) Інтерферони. Відновлюють експресію молекул гістосумісності I класу на мембрані пухлинних клітин. Тим самим збільшується протипухлинна активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Інтерферон-гамма бере участь у залученні та активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, макрофагів і НК-клітин, які відіграють головну роль в імунній відповіді на пухлину. Класичний шлях активації комплементу: якщо з пухлинним антигеном, що з'явився на клітинній мембрані, специфічно взаємодіють антитіла класу IgM, то може ініціюватися класичний шлях активації комплементу. Результатом активації є комплементзалежний цитоліз. Для активації системи комплементу в цьому випадку достатньо однієї молекули IgM.

2) Антитіла. Відіграють неоднозначну роль в протипухлинному імунітеті. З одного боку, вони, як описано вище, викликають загибель пухлинних клітин, активуючи систему комплементу або реалізуючи антитілзалежну клітинну цитотоксичність. З іншого боку, антитіла можуть викликати захисний ефект по відношенню до пухлини.

Нерідко антитіла класу IgG є не тільки захисними по відношенню до пухлин, але і можуть підсилювати їх зростання. Такий ефект пов'язують із блокадою антитілами пухлинних антигенів на мембрані пухлинної клітини і зі зникненням антигенів з поверхні клітини за рахунок ендоцитозу.

Захисні ефекти антитіл відносять до способів, за допомогою яких

пухлина йде з-під нагляду імунної системи. До інших способів виходу пухлини з-під імунологічного нагляду відносять пониження щільності експресії на мембрані молекул гістосумісності I класу, відсутність здатності пухлинних клітин активувати наявні Т-лімфоцити, вироблення білків, що пригнічують протипухлинну імунну відповідь.

### **3. Порушення протипухлинного імунітету.**

Виділяють чотири типи порушень, що призводять до патологічних проявів:

1. Імунологічна недостатність внаслідок дефектів розвитку (первинні імунодефіцити) або дії пошкоджуючих факторів (вторинні імунодефіцити).

2. Гіперчутливість або надмірна реактивність, основною формою якої є алергія.

3. Імунопатологія, обумовлена аутоагресією (аутоімунні захворювання).

4. Пухлини імунної системи.

Імунодефіцити – це порушення імунітету, які проявляються клінічно, тобто характеризуються симптомами якого-небудь захворювання. Найчастіше при імунодефіцитах маніфестують інфекційні або онкологічні захворювання, тобто захворювання, на боротьбу з якими, в першу чергу, спрямована імунна система. Первинні імунодефіцити обумовлені генетично, тобто мають спадкову природу і є вродженими. У людини частота зустрічальності оцінюється одиницями на кожен мільйон індивідуумів. Проявляються в дитячому віці. Значне число хворих не доживає до 20 років. Основою первинних імунодефіцитів є хромосомні перебудови або мутації генів, що кодують білки, що беруть участь в імунній відповіді.

Класифікація первинних імунодефіцитів:

1. Пов'язані з ураженням кількох типів клітин: ретикулярний дисгенез, тяжкий комбінований імунодефіцит (ТКІД).

2. Обумовлені переважним ураженням Т-клітин: синдром Ді Джорджа.

3. Обумовлені переважним ураженням В-клітин: гіпоглобулінемія.

4. Пов'язані з ураженням мієлоїдних клітин: хронічна гранулематозна хвороба.

## 5. Пов'язані з порушенням в системі комплемента

Вторинні імунодефіцити – це імунодефіцити, які не є вродженими, а виникають протягом життя. Існує кілька класифікацій вторинних імунодефіцитів. Розрізняють імунодефіцити ендогенні та екзогенні. До перших відносять вікові імунодефіцити, порушення імунітету в зв'язку зі стресовим впливом. До других – порушення імунітету інфекційного походження, імунодефіцити у зв'язку з недостатністю харчування, у зв'язку з впливом ультрафіолетового опромінення, іонізуючої радіації, хімічних речовин, лікарський імунодефіцит. Імунодефіцити поділяють також на зворотні та незворотні. Прикладом зворотнього імунодефіциту може бути голодування або тимчасовий дефіцит у діті життєво важливих компонентів, необхідних для забезпечення активної роботи постійно проліферуючих клітин імунної системи. Прикладом незворотнього імунодефіциту служить ВІЛ-інфекція, що вражає популяцію CD4-позитивних клітин, або іонізуюча радіація в надпорогових дозах, що призводить до пошкодження клітин, які діляться імунною системою, що робить організм беззахисним перед біологічною агресією.

У 1969 році Джеллі і Кумбс створили класифікацію типів гіперчутливості імунної системи, яка застосовується і в даний час.

- Тип I – гіперчутливість негайного типу. У розвитку реакції гіперчутливості основну роль грають IgE-антитіла. IgE-опосередковану алергію називають також атопією. Атопія має спадкову схильність.

- Тип II – опосередковується цитотоксичними антитілами класів IgM та IgG спільно з комплементом. Реалізується при переливанні несумісної крові, гемолітичної хвороби новонароджених.

- Тип III – опосередковується імунними комплексами. Проявляється при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, феномені Артюса, хронічному гломерулонефриті.

- Тип IV – гіперчутливість уповільненого типу. Опосередковується клітинами імунної системи (Т-лімфоцитарна активація макрофагів). Найчастіше зустрічаються: –Алергічні реакції негайного типу (гіперчутливість негайного типу). Проявляються протягом півгодини; –Алергічні реакції уповільненого типу (гіперчутливість уповільненого типу). Проявляються через 24-72 години. В основі алергічних реакцій негайного типу лежать гуморальні механізми, що приводять до утворення антитіл класу IgE внаслідок зсуву

рівноваги Th1-Th2 і сторону Th2-клітин. В основі багатьох алергічних реакцій уповільненого типу лежать клітинні механізми, що приводять до активації макрофагів внаслідок зсуву рівноваги Th1-Th2 в сторону Th1-клітин.

Аутоімунні захворювання – це захворювання, основою патогенезу яких служить розвиток самопідтримки імунної відповіді на власні антигени організму, що призводить до пошкодження клітин, що містять такі антигени. Тобто при аутоімунних захворюваннях відбувається втрата толерантності до «своїх» антигенів.

Пухлини імунної системи розвиваються з клітин імунної системи і розділяються на дві великі групи: лейкози і лімфоми. Лімфоми розвиваються як пухлини лімфоїдних органів і тканин (кістковий мозок, лімфовузли). Вони утворюють конгломерати пухлинних клітин, локально розміщуються в лімфоїдних органах. До лімфом відносять лімфому Ходжкіна і неходжкінські лімфоми. Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз) виникає при злоякісній трансформації антигенпрезентуючих клітин. Інші лімфоми найчастіше мають В-клітинне походження. До пухлин імунної системи відноситься також мієлома, яка є за своїм походженням плазмоцитомою, тобто пухлиною, що бере початок від антитілпродукуючих плазматичних клітин.

### **Висновки:**

1. В основі виникнення пухлин лежить виникнення й розмноження в організмі пухлинної клітини, здатної передавати набуті нею властивості в нескінченій низці поколінь. Тому пухлинні клітини розглядаються як генетично змінені. Початок росту пухлини дає одна-єдина клітина, її ділення й ділення виникаючих при цьому нових клітин – основний спосіб росту пухлини.

2. Протипухлинний імунітет має декілька ліній захисту, які представлені клітинними і гуморальними чинниками. Клітинні чинники протипухлинної оборони - макрофаги, природні кілери, Т-кілери, еозинофіли. Гуморальні чинники - специфічні антитіла до пухлинних антигенів - цитокіни (ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-7, ІФН, ФНО і ін.).

3. ІЛ-2 використовується у клінічних дослідженнях для індукції LAK клітин. Іншим цікавим підходом до використання ІЛ-2 є активація

аутогенних лімфоцитів, відфільтрованих від ракових клітин (TIL), як форма адаптивної клітинної імунотерапії. Описано визначну антипухлинну активність застосування TIL із ІЛ-2 проти клітин карциноми нирок *in vitro*. Розробляється метод застосування комбінації ІЛ-4 та ІЛ-2 з використанням TIL. Експерименти *in vivo* з використанням лімфоцитів пацієнтів, які отримали ІЛ-2, показали, що ІЛ-4 може підсилювати індуковану ІЛ-2 або антитілами проліферацію лімфоцитів. З цього можна зробити висновок про можливу роль ІЛ-4 у збільшенні проліферації TIL та продукції LAK *ex vivo*.

4. Найбільш характерною рисою цих клітин є цитотоксичний ефект щодо свіжо ізольованих аутологічних пухлинних клітин. LAK надають виборчу дію на трансформовані клітини, викликаючи лізис пухлинних клітин-мішеней, і не впливають на нормальні клітини свого організму. Найбільшим джерелом клітин LAK в дослідженнях у людей є лімфоцити периферичної крові.

Терапія з їх використанням викликала особливі надії на ефективне лікування раку. Клінічні випробування адаптивної ІЛ-2/LAK-імунотерапії показали можливість досягнення ефекту при раку печінки, товстої й прямої кишки, лімфомах, меланомі, ін. Механізм дії LAK складається із прямого цитотоксичного враження аутологічних пухлинних клітин, а також їхньої здатності синтезувати й вивільняти біологічні активні речовини, такі як цитокіни.

5. Важливою умовою досягнення успіху адаптивної імунотерапії є досягнення ефективної концентрації ІЛ-2 і LAK в області самої пухлини при системному введенні. Іншим шляхом підвищення ефективності імунотерапії є максимальна циторедукція пухлини, що дозволяє досягти оптимального співвідношення пухлинних клітин і кілерів, що, за даними Н. Kimura і співавт., у досліджах *in vitro* становить 1:10.

6. Сучасна імунотерапія виконує роль доповнення (крім певних випадків) щодо традиційного лікування. Однак можна припустити, що роль цієї форми терапії в онкології буде зростати. Отримують все більш обіцяючі результати клінічних досліджень, які є результатом постійної оптимізації вже розроблених імунотерапевтичних схем. Тепер є два основних напрямки імунотерапії пухлин: отримання щораз більш вибіркового протипухлинного ефекту з метою збереження здорових тканин і зменшення побічних проявів, які виникають у результаті застосування стандартних методів.

## ТЕМА 5

### МОРФОГЕНЕЗ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗМІН

**Мета:** За допомогою цитогістологічних досліджень матеріалу вміти визначити передпухлинні зміни в клітинах і тканинах.

**Вступ.** Багаторазові поштовхи та численні чинники. Кнудсен запропонував теорію, згідно якій для розвитку пухлини необхідні два поштовхи. Перший пов'язаний з першою зустріччю з канцерогенним агентом — цей момент називається ініціюванням, а канцерогенна речовина, яка викликає цю зміну — ініціатор. Другий вплив, який стимулює неопластичний ріст, називається промоцією, а агент — промотором. Зараз доведений факт існування цих етапів - багаторазових поштовхів (п'ять і більше). Доведено, що дуже багато чинників можуть викликати ці поштовхи, і що кожний поштовх виробляє зміни в геномі клітини, яка піддається впливу, і ці зміни передаються потомству, тобто неопластичному клону.

Період між першим поштовхом і виникненням клінічно визначеної пухлини названий прихованим періодом. У мешканців, які залишилися живими після атомного бомбардування Хіросіми і Нагасакі, найбільше число випадків лейкемії зареєстроване приблизно через 10 років після події, а деяких ракових пухлин — ще на 20 років пізніше. Довгий прихований період пояснює труднощі ідентифікації канцерогенних агентів для новоутворень, які зустрічаються найчастіше. Протягом прихованого періоду в пошкодженій клітині неможливо знайти структурні або функціональні порушення. При точніших методах дослідження можна визначити ці зміни, особливо в геномі, але вони не виявляються морфологічно.

## **План лекції.**

1. Передпухлинні зміни в тканинах та органах.
2. Діагностика дисплазій.
3. Морфологічний атипізм тканин і клітин.
4. Атипізм ультраструктури клітин.
5. Метаболічний атипізм пухлинної тканини.

## **Зміст лекції**

### **1. Передпухлинні (передракові) зміни в тканинах та органах**

Як вже було відзначено, «прихований період» охоплює проміжок часу між ініціюванням канцерогенного процесу і клінічним виявленням пухлини. Послідовні «багаторазові поштовхи», які є необхідною складовою канцерогенезу, відбуваються протягом першої частини цього періоду, котрий триває від декількох років до трьох або більше десятиріч, в результаті чого утворюється перша неопластична клітина. При наступному діленні цієї клітини і її потомства (злоякісний клон) утвориться клінічно виявлене новоутворення (приблизно 10<sup>9</sup> клітин); цей період триває ще декілька місяців або років, складаючи останній етап прихованого періоду. В більшості препаратів на цих етапах не виявляється жодних клінічних або морфологічних порушень. Однак в деяких випадках визначаються проміжні стани, які характеризуються відмінним від неопластичного типом росту.

Дуже важливо розпізнати передпухлинні пошкодження, так як при видаленні зміненої тканини попереджається розвиток пухлин. Незважаючи на те, що гіперплазія і метаплазія не є небезпечні в плані розвитку пухлини, постійний вплив патогенного чинника може призвести до трансформації їх в дисплазію, яка має високий ризик перетворення в пухлину.

### **2. Ознаки дисплазії.**

Термін «дисплазія» повинен використовуватися обмежено при наявності порушень росту клітин, що проявляється у вигляді:



### **Зміни ядер:**

- 1) дисплазія характеризується збільшенням і абсолютних розмірів ядра, і відносних (відносно цитоплазми) — збільшення ядерно- цитоплазматичного співвідношення;
- 2) збільшення вмісту хроматину (гіперхромія);
- 3) порушення структури і розташування хроматину (утворення великих грудочок);
- 4) порушення структури ядерної мембрани (потовщення і зморщування).

**Зміни цитоплазми:** цитоплазматичні порушення при дисплазії виникають внаслідок порушення нормального диференціювання, наприклад, недостатня кератинізація у зроговілих клітинах і недолік слизоутворення в залозистому епітелії.

**Збільшення швидкості ділення клітин:** у зроговілому епітелії збільшення швидкості ділення клітин характеризується присутністю мітотичних фігур у великій кількості шарів епітелію (у нормальному стані мітози виявляються тільки в базальному шарі). Морфологічно при дисплазії мітози нормальні.

**Порушене дозрівання:** диспластичні епітеліальні клітини зберігають подібність з базальними стовбуровими клітинами, незважаючи на їх просування вгору в епітелії; тобто, нормальне диференціювання (утворення кератину) буде порушене.

Дисплазія поділяється на легку, помірну та виражену.

Значення дисплазії. Епітеліальна дисплазія є передпухлинним станом, пов'язаним з підвищеним ризиком виникнення раку. Простіше кажучи, від дисплазії до раку - один короткий крок. У шийці матки синонімом вираженої дисплазії є термін «цервікальне внутрішньоєпітеліальне новоутворення». Необхідно пам'ятати, що *carcinoma in situ* — це істинна пухлина зі всіма особливостями злоякісних новоутворень, окрім інвазивності. Важка дисплазія шийки матки і *carcinoma in situ* мають однакове клінічне значення і лікуються

однаково.

Ризик виникнення інвазивного раку залежить від:

- 1) вираженості дисплазії - якщо вона важка, то більший ризик;
- 2) тривалості дисплазії — якщо великий термін існування дисплазії, то більший ризик;
- 3) локалізації дисплазії.

Дисплазія в сечовому міхурі має більш виражений ризик перерости в рак, ніж цервікальна дисплазія, при якій може пройти декілька років, перш ніж виникне інвазивна карцинома.

Відмінності між дисплазією і раком. Дисплазія і *carcinoma in situ* відрізняються від істинного раку двома важливими властивостями: інвазивністю і реверсивністю.

**Відсутність інвазивності:** аномальна тканина при дисплазії і *carcinoma in situ* не проникає через базальну мембрану. Так як епітелій не містить ані лімфатичних, ані кровоносних судин, проліферуючі клітини не поширюються за межі епітелію. Тому повне видалення диспластичної ділянки призводить до повного одужання. Рак, навпроти, руйнує базальну мембрану і поширюється з первинного осередку по лімфатичних і кровоносних судинах, тому видалення первинного осередку не призводить довилікування.

**Реверсивність:** диспластична тканина, особливо при незначно вираженому ступені, може інколи спонтанно повертатися до нормального стану, а рак є необоротним процесом. Однак, важка дисплазія може бути необоротною.

### 3. Діагностика дисплазій

**Макроскопічне дослідження:** епітеліальна дисплазія, є в основному асимптоматичною і в багатьох випадках при макроскопічному дослідженні слизової оболонки патології не виявляється. Дисплазія інколи може бути виявлена за допомогою спеціальних методів дослідження (наприклад, кольпоскопія для цервікальної дисплазії, флуоресцентна бронхоскопія при

бронхіальній дисплазії). Тест Шилера для визначення цервікальної дисплазії заснований на недоліку клітинного диференціювання диспластичного епітелію - при фарбуванні шийки розчином йоду нормальні клітини епітелію забарвлюються в коричневий колір внаслідок вмісту в них глікогену; диспластичний епітелій залишається незабарвленим внаслідок відсутності в ньому глікогену.

**Мікроскопічне дослідження:** Мазки проводяться шляхом зішкрібання епітелію для цитологічної діагностики. Цитологічні знахідки в мазках повинні підтверджуватися біопсією. Мікроскопічна оцінка ядерних і цитоплазматичних змін в диспластичній тканині дозволяє поставити діагноз і визначити ступінь вираженості дисплазії. Критерії для цитологічного діагнозу дисплазії розроблені для шийки матки, сечового міхура і легень. В новоутворенні іншої локалізації, наприклад, в ШКТ і молочній залозі, дуже важко відрізнити дисплазію від інших епітеліальних змін, пов'язаних із запаленням і регенерацією (відновлення і регенерація включають в себе проліферацію клітин, при цьому може спостерігатися клітинна дезорганізація різного ступеня; такі зміни часто об'єднуються під менш точним терміном «атипія»).

Масове цитологічне обстеження за Папанікалау цервікальних мазків забезпечує раннє виявлення і лікування цервікальної дисплазії. Широке поширення в США використання мазків за Папанікалау сприяло разючому зниженню виникнення раку шийки матки за останні 20 років. Результати цитологічного обстеження інших органів виявилися менш успішними.

Хоча дисплазія може діагностуватися в легенях (мазки з мокротиння), сечовому міхурі (мазки з сечі), шлунку (щіточкова біопсія) і кишки (промивні води), повне вилучення всього диспластичного епітелію в цих тканинах досить важке. В результаті масове дослідження на дисплазії в цих тканинах не рекомендується і рання діагностика дисплазій не вплинула на статистику розпізнавання раку в цих органах.

## **Висновки.**

1. Дуже важливо розпізнати передпухлинні стани, так як при видаленні зміненої тканини попереджається розвиток пухлин.
2. Термін «дисплазії» повинен використовуватися обмежено при наявності порушень росту клітин.
3. Епітеліальна дисплазія є передпухлинним станом, пов'язаним з підвищеним ризиком виникнення раку.
4. Діагностика дисплазій проводиться шляхом макроскопічних та мікроскопічних досліджень.
5. Критерії для цитогістологічного діагнозу дисплазії розроблені для шийки матки, сечового міхура і легень.
6. Масове цитогістологічне обстеження за Пананікалау цервікальних мазків забезпечує раннє виявлення і лікування цервікальної дисплазії.

## **Література.**

1. Благодаров В. М. Основи патоморфології: навчальний посібник / [В. М. Благодаров, К. О. Богомолець, О. Г. Рудницька та інші] // Київ: ТОВ «Атлант ЮЕмСі» . - 2007. - 198с.
2. Боднар Я. Я. Патоморфологія /Я. Я. Боднар, А. М. Романюк // Тернопіль. - «Укрмедкнига». - 2009. - 496с.
3. Зербіно Д. Д. Патоморфологія та гістологія. Атлас / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, Я. Я. Боднар, В. А. Діброва // Вінниця. - «Нова Книга». - 2016. - 800с. - Бібл. С.762-763 (40 найменувань).
4. Марковський В. Д. Патоморфологія. Національний підручник /В. Д. Марковський, В. О. Туманський, І. В. Сорокіна // Київ. - ВСВ «Медицина». - 2015. - 936с.
5. Ситнікова В. О. Патоформологія. Атлас і навчальний посібник / В. О. Ситнікова, В. О. Ульянов // Одеса. - ОНМедУ. - 2012. - 88с.
6. Шлопов В. І. Патологічна анатомія. Підручник / В. Г. Шлопов //

Вінниця. - «Нова Книга». - 2004. - 768с.

**Запитання.**

1. Чому дуже важливо розпізнати передпухлинні пошкодження?
2. Які відбуваються зміни в ядрах клітин при дисплазії?
3. Чи змінюється швидкість ділення клітин при дисплазії?
4. Які розрізняють форми дисплазії?
5. Які відмінності між дисплазією і раком?
6. Як береться матеріал для виготовлення мазків з епітелію шийки матки для цитогістологічного дослідження?

## **Лекція.**

## **Лекція №6.**

**Тема.** Діагностика пухлин шийки матки.

**Мета.** Ознайомити студентів з передпухлинними процесами та пухлинами шийки матки.

**Вступ.** Сучасна діагностика і лікування патології шийки матки є дуже актуальними для профілактики і зниження частоти захворюваності жінок раком шийки матки.

Під час гінекологічного огляду лікар візуально оцінює стан вульви, піхви, шийки, проводить забір матеріалу для виявлення передракових змін шийки (мазок на онкоцитологію); проводить огляд шийки матки спеціальним приладом - колькоскопом.

## **План.**

1. Фонові процеси шийки матки.
2. Лейкоплакія з атипією клітин.
3. Преінвазійний рак шийки матки.
4. Інвазійний рак шийки матки.

## **Зміст лекції.**

### **1. Фонові процеси шийки матки.**

Доброякісні (фонові) захворювання :

- псевдоерозія ;
- ерозія ;
- ектропіон ;
- цервіцит ;
- поліпи ;
- ендометріоз ;
- старий розрив шийки матки;
- слабо виражена дисплазія;
- помірна дисплазія шийки матки;
- різко виражена дисплазія.

Ерозія шийки матки по видах виникнення поділяється:

- вроджена;
- набута;
- рецидивуюча після проведеного лікування ерозії шийки матки.

**Фонові процеси** не є самі по собі передраковими захворюваннями, але на їхньому фоні можуть розвиватися вогнищеві проліферативні зміни епітелію. М. Ф. Глазунов вважає, що «фонові процеси є типовими картинами хвороб, що перебігають з початку і до кінця, але своїми законами». Фонові процеси неоднорідні за етіологічною ознакою, вони можуть мати дисгормональну, запальну природу або бути пов'язаними з родовою травмою. Фонові процеси представлені великою різноманітністю патологічних змін, кожна з яких має свої морфологічні риси. Ці процеси можуть поєднуватися, нашаровуватися, створювати складні в діагностичному відношенні картини. Тому цитолог повинен бути обережний в інтерпретації патологічних процесів по мазкам. Для остаточної відповіді у ряді випадків доводиться повторювати мазки після проведеного протизапального лікування або виробляти прицільну біопсію.

Серед фонових процесів, пов'язаних з гормональними порушеннями, виділяють ендocerвікози, поліпи, папіломи, просту форму лейкоплакії.

**Ендocerвікози** (залозисті ерозії, псевдоерозії, залозисто-м'язова гіперплазія) зустрічаються найбільш часто. Морфологічно ендocerвікози неоднотипні, що дало підставу поділити їх на прості, проліферуючі і ті що загоюються. При простій формі ендocerвікоза призматичний епітелій поверхні і залоз не має ознак проліферації. Проліферуючі форми характеризуються новоутворенням залозистих структур за рахунок гіперплазії резервних клітин. При загоюючих ендocerвікозах відзначається або зростання - багат шарового плоского епітелію з країв ендocerвікоза і витіснення призматичного епітелію, або новоутворення багат шарового плоского епітелію шляхом метаплазії з резервних клітин призматичного епітелію.

В мазках при ендocerвікозі можуть з'являтися клітини призматичного і багатошарового плоского епітелію. Клітини призматичного епітелію при ендocerвікозі більші, ніж у ендocerвікоза при нормальних умовах. Знаходяться вони ізольовано або невеликими групами, в ряді випадків утворюють залозистоподібні комплекси з орієнтацією апікальних частин клітин до центру комплексу.

При проліферируючих формах ендocerвікозу поряд з клітинами епітелію, ендocerвікального типу можуть бути резервні, низькопризматичні та метапластичні клітини. Набір таких клітинних елементів свідчить про різні типи проліферації епітелію. При загоюючих ендocerвікозах поряд з клітинами зрілого багатошарового плоского епітелію можуть бути метапластичні клітини, які мають округлу і овальну форму, нерівномірний контур, центрально розташоване ядро з тонкогранулярним хроматином. Ядерця виявляються не завжди. Цитоплазма інтенсивно оксифільна. У цитоплазмі визначаються глікоген і слиз. Аденоматозні поліпи шийки матки за своїми морфологічними ознаками нагадують ендocerвікози і по стану епітелію можуть бути також поділені на прості, проліферируючі і епідермізуючі форми. Прості форми характеризуються наявністю на поверхні і в залозах клітин високопризматичного епітелію з базальним розташуванням ядер. При проліферируючих формах відзначається гіперплазія резервних клітин з новоутворенням залоз, при епідермізуючих - клітин метапластичного багатошарового плоского епітелію. Цитологічна картина різних форм аденоматозних поліпів ідентична цитологічній картині ендocerвікозів. Слід лише зазначити, що в аденоматозних поліпах частіше, ніж при ендocerвікозі відбувається гіперплазія резервних клітин з наступною їх диференціацією в клітини залозистого і багатошарового плоского епітелію.

Таким чином, цитологічна діагностика ендocerвікозів і аденоматозних поліпів і проста, і складна. Якщо цитологу відомо місце взяття матеріалу (з області ендocerвікоза або з поверхні поліпа), то відповідь дати легко. Однак відсутність даних клініки не дозволяє цитологічно встановити нозологічну



форму патологічного процесу. У цих випадках цитолог може лише описати цитограми.

**Папіломи** шийки матки нерідко виникають у жінок в період вагітності. Вони характеризуються гіперплазією багат шарового плоского епітелію, який разом з сполучною тканиною утворює сосочкові вирости. Багат шаровий плоский епітелій, що покриває сосочки, зазвичай диференційований. У сполучнотканинній стромі багато судин, клітин лімфоїдного ряду, гістіоцитів. При вагітності можуть з'являтися в стромі децидуальні клітини. У мазках, взятих з поверхні папіломи, відзначаються клітини багат шарового плоского епітелію функціонального і проміжного шарів.

## **2. Лейкоплакія з атипією клітин.**

**Лейкоплакія** (проста форма) шийки матки є вираженням прозоплазії. Є підвищення рівня диференціації багат шарового плоского епітелію. При простій формі лейкоплакії відзначаються потовщення багат шарового плоского епітелію, незначний акантоз, різного ступеня вираженості гіпер- і паракератоз. В мазках при простій формі лейкоплакії відзначається значне число клітин багат шарового плоского епітелію, що лежить групами і ізольовано. Майже всі клітини зроговілі, без'ядерні. Іноколи в окремих роговіючих клітинах виявляються гранули кератогіаліна. За такою цитограмою формально можна поставити діагноз лейкоплакії, проте визначити форму в ряді випадків не можна. У мазок можуть потрапити лише клітини поверхневого роговіючого шару без клітинних елементів атипії нижніх шарів багат шарового плоского епітелію, що ускладнює визначення форми лейкоплакії.

Отже, дослідження вагінальної частини шийки матки не повинно обмежуватися взяттям мазків; необхідна прицільна біопсія.

Запальні зміни шийки матки також відносяться до фонових процесів. Для даної групи характерна дистрофія і загибель клітин слизової оболонки. Етіологія запальних процесів різна (банальна, трихомонадна, туберкульозна

інфекція та ін.). В мазках багато поліморфноядерних лейкоцитів, видно уламки клітин, ядер, детрит. При трихомонадній інфекції можна виявити трихомонади, при грибкових (*candida*) - нитки грибка і т.д. При туберкульозній інфекції в мазках можуть визначатися епітеліоїдні клітини і багатоядерні гігантські клітини Лангханса.

При запаленні, особливо трихомонадної природи, нерідко виявляються зміни епітеліальних клітин багатошарового плоского епітелію, що виражається у збільшенні ядер (без змін кількості хроматину), еозинофільно забарвленні клітини.

При *herpes virus* (тип 2) ядра клітин збільшені, в них видно ядерця, з'являються багатоядерні клітини багатошарового плоского епітелію. Подібні зміни клітин багатошарового плоского епітелію при запальних процесах шийки матки нерідко розцінюються як слабка ступінь дисплазії. Разом з тим ця так звана дисплазія є і реакцією на запальний процес. Для уточнення характеру процесу необхідно провести протизапальне лікування з подальшим цитологічним контролем. Як правило, явища слабкої дисплазії після лікування зникають.

Слід також враховувати, що при запаленні, коли настає зворотний розвиток процесу і регенерація покривного багатошарового плоского епітелію шийки матки, в мазках можуть з'явитися клітини регенераторного епітелію. Клітини епітелію зазвичай великі, мають так звані активні ядра. В ядрах 1-2 ядеця з тонкогранулярним хроматином.

Передракові процеси шийки матки можуть виникати як на незмінній шийці матки, так і в області фонових процесів. Власне передракові зміни мають пряме відношення до виникнення пухлин, хоча останні і розвиваються в них не завжди. Передрак - це вогнищеві поодинокі або множинні проліферати епітелію з явищами анаплазії клітин, що не виходять за межі базальної мембрани. Передракові зміни не мають чіткої клінічної семіотики і, як правило, маскуються фоновими захворюваннями. В діагностиці передракових процесів основна роль належить морфологічному методу.

До передраку шийки матки відносять дисплазії, лейкоплакію з атипізмом клітинних елементів, аденоматоз.

Дисплазія є найчастішою формою морфологічного передрака шийки матки. В 89% випадків дисплазія розвивається на тлі ендоцервікоза. Середній вік хворих дисплазією становить 34,7-37,5 років. Частота переходу дисплазії в рак коливається - 40-64% .У 15% випадків дисплазія безпосередньо може переходити в інвазивний рак.

В основі розвитку дисплазії лежить процес гіперплазії камбіальних елементів епітелію з подальшим порушенням: їх дозріванням і атипією. Такими камбіальними клітинами в багат шаровому плоскому епітелії ектоцервікса є базальні, а в приматичному епітелії ендоцервікса - резервні клітини. При цьому залежно від атипії клітин розрізняють слабку, помірну і виражену ступені дисплазії.

При слабкому ступені дисплазії спостерігається гіперплазія клітин базального і парабазального шарів, клітинний і ядерний поліморфізм, підвищення мітотичної активності. Такі зміни стосуються глибоких шарів багат шарового плоского епітелію, при цьому клітини проміжного та функціонального шарів залишаються незміненими. При слабкому ступені дисплазії структура клітини мазка нормальна.

Помірна ступінь дисплазії характеризується ураженням 1/2- 2/3 з товщі багат шарового плоского епітелію. При цьому уражена частина епітелію представлена клітинами витягнутими, овальними, тісно прилеглими один до одного. Порушується ядерно- цитоплазматичне співвідношення. Ядра великі, витягнуті або округлі, гіперхромні. Видно мітози, в тому числі і патологічні. Цитологічно в мазках виявляються клітини типу базальних, парабазальних і проміжних шарів. Характерні незначні, ядерно- цитоплазматичні зрушення: збільшення ядра, груба структура хроматину. У ядрі визначаються невеликі ядерця. Цитоплазма слабо базофільна, добре виражена. Поряд зі зміненими

клітинами в мазках зустрічаються клітини незмінені, характерні для проміжного та функціонального шарів.

При вираженій дисплазії епітелію шийки матки гіперплазійні клітини базального і парабазального шарів займають майже всю товщу багат шарового плоского епітелію.

Гіперплазійні клітини поліморфні, тісно прилягають одна до одної. Ядра великі, овальні, округлі або витягнуті, гіперхромні; наявні мітози. В мазках при вираженій дисплазії є значна кількість клітин базального, парабазального, іноді проміжного шарів, що утворюють комплекси. Відзначається виражений поліморфізм ядра. Є значні ядерно- цитоплазматичні зрушення (укрупнення ядра). Ядра поліморфні, контури їх іноді нерівні, хроматин грубий. Ядерця в ядрах зустрічаються рідко. Є двоядерні клітини, іноді в мазках можна бачити гігантські клітини з великим ядром. Цитоплазма клітин вакуолізована. Форма деяких клітин неправильна. Разом з тим при дослідженні мазків не створюється враження про різку атипію і поліморфізм клітин. Відзначається однотипність змін ядра і цитоплазми в багатьох клітинах. Клітини зберігають чіткі межі і їх можна диференціювати по належності до того чи іншого шару багат шарового плоского епітелію. Якщо діагностика дисплазії, загалом, не представляє труднощів, то диференціальна діагностика виражених (важких) форм дисплазії від раку *in situ* нерідко важка. Так, але за даними Ф. А. Чебан серед виражених форм дисплазії, діагностованих цитологічним методом, в 87% випадків гістологічно виявлено внутрієпітеліальний або інвазивний рак.

### **3. Преінвазійний рак шийки матки.**

Преінвазійний рак шийки матки може виникати в області екто- і ендоцервікса. У ектоцервіксі він часто маскується фоновими процесами. Рак *in situ* неоднотипний за своїм походженням, джерелом його розвитку: є камбіальні клітини епітелію ектоцервікса і ендоцервікса, зокрема базальні клітини багат шарового плоского епітелію і резервні клітини призматичного

епітелію.

Розрізняють дві форми раку *in situ*: плоскоклітинну і резервну, які гістологічно відрізняються одна від одної. Деякі автори виділяють ще залозисту форму. При раку *in situ* відзначаються дисконкомплексація шарів епітелію, виражений ядерний клітинний поліморфізм, атипії клітин, поява пласта клітин, що діляться мітотично. Однак цей процес відбувається лише в клітинах епітелію, не захоплюючи базальної мембрани.

Цитологічна діагностика раку *in situ* важка. Пов'язано воно з тим, що цитолог, не бачачи базальної мембрани, ставить діагноз лише на підставі морфологічних змін епітеліальних клітин. У цитограммі при раку *in situ* містяться нормальні клітини багатошарового плоского епітелію, клітини, характерні для дисплазії, і клітини з морфологічними ознаками злоякісності. Останні нечисельні, розташовуються поодинокі або утворюють невеликі групи з 2-3 клітин. Морфологічно клітини різноманітні. Ядра їх різко збільшені, що призводить до вираженого зсуву ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Контури ядер нерівні, структура хроматина глибока. Іноді ядра клітин незграбні або круглі, з грубою мережею хроматину, гіперхромні, займають майже всю клітину. Явище таких клітин свідчить про незрілість раку *in situ*. При більш зрілому варіанті раку виявляються поліморфні світлі клітини, в ядрах яких хроматин крупноглибчатий, цитоплазма широка, «голі» поліморфні гіперхромні ядра і їх уламки.

Таким чином, при раку *in situ* в мазках типових клітин раку менше, ніж при інвазивному раку; переважають клітини, зміни яких властиві для дисплазії. Нема розпаду клітин, клітинного детриту з домішкою великої кількості лейкоцитів і еритроцитів, що властиво для інвазивного раку. Однак цитологічна постановка діагнозу внутріепітеліального раку важка. Необхідна біопсія пухлини з подальшим гістологічним обстеженням.

#### **4. Інвазійний рак шийки матки.**

Ці форми раку не однотипні, за своїм походженням з характерною

морфологічною картиною. Найчастіше розвивається плоскоклітинний рак, рідше аденокарцинома, залозисто-плоскоклітинний, світлоклітинний (мезонефральний), аденоїдно-кістозний і недиференційований рак. Різноманітність гістологічних форм раку шийки матки пов'язана з різними джерелами походження. Пухлини можуть виходити з багат шарового плоского, призматичного епітелію і його резервних клітин, з епітелію каналу Гартнера. З багат шарового плоского епітелію розвиваються виключно плоскоклітинні форми раку. З резервними клітинами призматичного епітелію, які є плюрипотентними, здатними диференціюватися як в клітини багат шарового плоского, так і залозистого епітелію, пов'язують розвиток не тільки залозистих форм раку, але залозисто-плоскоклітинних і іноді плоскоклітинних форм. Світлоклітинні форми раку, за даними багатьох дослідників, мають мезонефральне походження.

### **Висновки.**

1. До доброякісних змін в матці належать фонові захворювання, папіломи, запалення, лейкоплакія.
2. До злоякісних новоутворень відносять передінвазивний рак шийки матки, інвазивний рак шийки матки.
3. Різноманітність гістологічних форм раку шийки матки пов'язана з різними джерелами їх походження.

### **Література.**

1. Благодаров В. М. Основи патоморфології: навчальний посібник / [В. М. Благодаров, К. О. Богомолець, О. Г. Рудницька та інші] // Київ: ТОВ «Атлант ЮЕмСі» . - 2007. - 198с.
2. Боднар Я. Я. Патоморфологія /Я. Я. Боднар, А. М. Романюк // Тернопіль. - «Укрмедкнига». - 2009. - 496с.
3. Зербіно Д. Д. Патоморфологія та гістологія. Атлас / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, Я. Я. Боднар, В. А. Діброва // Вінниця. - «Нова Книга». - 2016. -

800с. - Бібл. С.762-763 (40 найменувань).

4. Марковський В. Д. Патоморфологія. Національний підручник /В. Д. Марковський, В. О. Туманський, І. В. Сорокіна // Київ. - ВСВ «Медицина». - 2015. - 936с.

5. Ситнікова В. О. Патоформологія. Атлас і навчальний посібник / В. О. Ситнікова, В. О. Ульянов // Одеса. - ОНМедУ. - 2012. - 88с.

6. Шлопов В. І. Патологічна анатомія. Підручник / В. Г. Шлопов // Вінниця. - «Нова Книга». - 2004. - 768с.

### **Запитання.**

1. Які основні методи діагностики перепухлинних станів?
2. Яка цитологічна характеристика ендocerвікозів?
3. Яка мікроскопічна характеристика папіломи?
4. Які цитологічні прояви запалення шийки матки?
5. Яка цитологічна характеристика лейкоплакії?
6. Яка цитологічна характеристика раку шийки матки?

## Лекція.

## Лекція № 7.

**Тема:** Пухлини шлунка і кишечника.

**Мета.** Ознайомити студентів з злоякісними пухлинами органів шлунково-кишкового тракту, печінки і підшлункової залози. Вміти визначити мікроскопічні прояви пухлин, їхню локалізацію.

**Вступ.** Рак шлунка в Україні займає третє місце в структурі онкологічної захворюваності серед чоловіків та четверте серед жінок. У 2008 році захворюваність складала 30,5 на 100 тис. населення. В Росії ця патологія сягає до 40 хворих на 100 тис. насел., в Японії-59, Фінляндії-49, США-7,2. За частотою захворюваності всі країни можна розділити на чотири групи (Coudry):

1. Країни з найбільш високою захворюваністю (Японія, Фінляндія, Ісландія)
2. Країни з високою захворюваністю (Коста-Ріка, Швейцарія, Данія, Росія, Україна)
3. Країни з низькою захворюваністю (Парагвай, Тайланд, США)
4. Країни з самою низькою захворюваністю (Індонезія, Нігерія)

Чоловіки хворіють частіше майже в 2 рази. У всьому світі і особливо в розвинених країнах захворюваність на рак шлунку має тенденцію до зниження в останні роки. У Києві в 2017 році зафіксована захворюваність 26 на 100 тис. Це в порівнянні з 2007 роком, тобто 10 років тому назад, на 14% відсотків. Звертає увагу питома вага хворих із 1-2 стадіями -36%, а відсоток занедбаних стадій становив 38.8. В результаті такої ситуації смертність від раку шлунку становить 20 на 100 тис. Вона така ж як і 10 років назад.

Дорактова летальність із всіх хворих з встановленим в цьому році діагнозом тримається на 47 %. Загальна ж 5 річна виживаемість досягає лише 43%. Таким чином питання діагностики та лікування раку шлунку є актуальним для, України в цілому.



## **План**

1. Цитологічна класифікація доброякісних і злоякісних пошкоджень шлунка.
2. Доброякісні процеси в шлунку.
3. Злоякісні новоутворення шлунку.

## **Зміст лекції.**

### **1. Цитологічна класифікація доброякісних і злоякісних пошкоджень шлунка.**

З урахуванням гістологічної класифікації (ВООЗ, № 18, 1977), а також можливостей і особливостей цитологічного методу досліджування гастробіопсійного матеріалу розроблена цитологічна класифікація доброякісних і злоякісних пошкоджень шлунка.

I. Доброякісні процеси (аденоми, опухолеподібні ураження шлунка, хронічний гастрит, виразкова хвороба).

Кишкова метаплазія

Проліферація покривно-ямкового епітелію. Різко виражена проліферація покривно-ямкового епітелію з атипією клітин.

II. Рак.

Аденокарцинома:

- з високим ступенем диференціювання клітин;
- з низьким ступенем диференціювання клітин;
- з вираженим слизоутворенням;
- персневидно-клітинний рак;
- недиференційований рак;
- плоскоклітинний рак.

III. Карциноїд

IV. Неепітеліальні пухлини:

доброякісні і злоякісні

V. Гематопоетичні і лімфоїдні пухлини

**Клітинні елементи слизової оболонки шлунка** в цитологічних препаратах гастробіопсійного матеріала представлені клітинами покривно-ямкового епітелію, епітелію залоз; в тій чи іншій кількості зустрічаються лімфоїдні елементи різного ступеня зрілості і плазматичні клітини, лейкоцити. Покривно-ямковий епітелій переважає в препаратах і розташовується переважно одношаровими пластами. Його мономорфні клітини середньої величини, діаметром 10-12 мкм, кубічної або неправильно округлої форми з ексцентрично розташованими овальними або округлими, добре окресленими ядрами.

Епітелій секреторних відділів головних (фундальних) залоз утворює подовження трубочки, округлі скупчення. Головні клітини середніх розмірів, округлої форми, з круглим центрально розташованим ядром; вони легко визначаються завдяки наявності в цитоплазмі темних, базофільно забарвлених гранул. Обкладочні (парієтальні) клітини розташовуються, як правило, серед головних клітин. Вони більші, з центрально розташованим округлим невеликим ядром і відносно широкою світлою, оксифільною пофарбованою цитоплазмою. Додаткові клітини залоз за своїми морфологічними ознаками близькі до клітин покривно-ямкового епітелію, а тому пізнати їх в цитологічних препаратах важко.

Епітелій кардіальних залоз і залоз пілоричного типу являє собою клітини невеликих розмірів, округлої форми, з широкою, різко вакуолізованою цитоплазмою, круглим, центрально розташованим невеликим гіперхромним, дещо пікнотичним ядром.

## **2. Доброякісні процеси в шлунку.**

**Аденома** - доброякісна епітеліальна пухлина, зустрічається в шлунку рідко, переходить в рак в 10-50% випадків. За гістологічною будовою аденоми поділяють на папілярні (ворсинчасті), тубулярні і папілотубулярні; у всіх цих видах аденом може відзначатися різна ступінь клітинної атипії.

Аденома при цитологічному дослідженні характеризується

переважанням високого циліндричного епітелію, схожого з кишковим, розташованого у вигляді залозоподібних, тубулярних, папілярних структур. Діагностувати гістологічну форму аденоми на основі цитологічного дослідження гастробіопсійного матеріалу або матеріалу, отриманого при ендоскопічній поліпектомії неможливо. В цитологічних препаратах при аденомах визначається різна ступінь вираженості проліферації високого циліндричного епітелію і атипія клітин. При різко вираженій проліферації епітелію з атипією клітин знаходиться значно виражений клітинний і ядерний поліморфізм, збільшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення, відзначається нерівномірна будова хроматину, гіперхроматоз, поява гіпертрофованих нуклеол в частині ядер, мітози, зустрічаються скупчення великих «голих» ядер переважно овальної форми з гіпертрофованими нуклеолями. При такій цитологічній картині виникають труднощі диференціальної діагностики аденоми з важкою дисплазією епітелію і високодиференційованої аденокарциноми «кишкового» типу.

Серед пухлиноподібних уражень шлунка найбільше практичне значення мають гіперпластичні поліпи, які у шлунку зустрічаються найбільш часто. Ймовірність їх малігнізації невелика. Гіперпластичні поліпи бувають поодинокими або множинними і найчастіше розташовуються в антральному відділі шлунка. В цитологічних препаратах при гіперпластичних поліпах виявляються групи і пласти зрілого покривного епітелію, іноді визначаються проліферація і кишкова метаплазія епітелію; в тій чи іншій кількості зустрічається епітелій залоз, переважно залоз пілоричного типу.

Крім того, проводяться цитологічні дослідження матеріалу при непухлинних захворюваннях шлунка (виразкова хвороба, хронічний гастрит) як в плані диференціальної діагностики між незлоякісними ураженнями і раком, так і з метою виявлення ранніх форм раку.

**Покривно-ямковий епітелій з ознаками кишкової метаплазії.** Клітини високої призматичної форми, середньої величини, трохи більше клітин незміненого покривно-ямкового епітелію. Ядра невеликі, овальної або

округлої форми, гіперхромні, розташовані ексцентрично, нуклеоли в них не визначаються. Цитоплазма у апікального краю клітини рясна, базофільно пофарбована, негомогенна, в окремих клітинах має облямівку, нагадуючи кутикулу. Клітини за своїми морфологічними ознаками нагадують клітини зрілого кишкового епітелію. У цитологічних препаратах можна виявити також менше зрілий метаплазований епітелій. Клітини порівняно великої величини (до 17-22 мкм), значно більші клітин не зміненого покривно-ямкового епітелію, розташовуються невеликими скупченнями, у вигляді залозистоподібних структур, ізольовано один від одного. Ядра, розташовані ексцентрично, великі, овальної або округлої форми, з ніжним малюнком хроматину, часто виявляються невеликі нуклеоли. Цитоплазма слабо базофільна, неоднорідна, вакуолізована. При виявленні таких клітин у цитологічних препаратах нерідко виявляються труднощі в оцінці ознак атипії і визначенні характеру процесу, особливо при дослідженні матеріалу, отриманого з області гастроентероанастомоза.

**Сплющений епітелій** - клітини набагато більші клітин покривно-ямкового епітелію (до 20-30 мкм), полігональної, неправильної або витягнутої форми, які розташовуються у вигляді пластів, розгалужених скупчень, невеликих груп з чіткими міжклітинними кордонами. Ядра їх відносно великі, округлі, з чіткими контурами, окремі містять по 1-2 гіпертрофованих ядерця. Цитоплазма базофільна, неоднорідна (дрібнозерниста, часто вакуолізована). Ці клітини виглядають чужорідними серед елементів слизової оболонки шлунка. Сплющені клітини - це епітелій, вистилаючий кистозно розширені залози. Вони можуть виявлятися при різних ураженнях шлунка, але найчастіше при гіперпластичних, ювенільних і поліпах Пейтца-Еггерса. В окремих випадках сплющені клітини епітелію кистозно розширених залоз слід диференціювати від клітин регенеруючого епітелію, який виявляється при цитологічному дослідженні гастробіопсійного матеріалу, отриманого з краю виразки шлунка.

**Проліферація покривно-ямкового епітелію.** Клітини розташовуються у вигляді груп, пластів, залозистоподібних і папілярних утворень,

відзначається безладне розташування клітин в скупченнях і нечіткість міжклітинних меж. Виражений клітинний і, в основному, ядерний поліморфізм, переважають клітини середньої величини (12- 15 мкм), але зустрічаються і більші клітини (до 20-25 мкм) з великими ядрами, грубою будовою хроматину, зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Виявляється невелике число мітозів в препараті.

**Різко виражена проліферація клітин покривно-ямкового епітелію з атипією.** Серед клітин проліферуючого епітелію виявляються великі, поліморфні клітини (до 30-35 мкм), розташовані безладними скупченнями та комплексами. Ядра великі, часто неправильної форми з нерівними контурами, грубим малюнком хроматину і наявністю гіпертрофованих нуклеол; ядерно-цитоплазматичне співвідношення змінено за рахунок значного збільшення ядра, зустрічаються фігури поділу. При різко вираженій проліферації покривно-ямкового епітелію з атипією клітин в ряді випадків важко виключити рак. Хворі з такими гастроцитограмами потребують динамічного спостереження і повторних морфологічних досліджень.

Цитологічне дослідження гастробіопсійного матеріалу при пухлиноподібних ураженнях шлунка, хронічному гастриті, виразковій хворобі не дозволяє діагностувати ці захворювання, проте можна визначити в епітелії слизової оболонки шлунка такі зміни, як ступінь проліферації, атипію і зміни його по кишковому типу.

**Неепітеліальні пухлини** розвиваються в шлунку рідко, з них найбільш часто лейоміоми. Вони не мають цитоморфологічних особливостей, що відрізняють їх від аналогічних пухлин інших локалізацій.

### **3. Злоякісні новоутворення в шлунку.**

Із злоякісних епітеліальних пухлин у шлунку представляється аденокарцинома.

Залежно від ступеня клітинної диференціації і функціональних особливостей пухлинних клітин виділяють аденокарциному з високим і

низьким ступенем диференціювання і аденокарциному з вираженим слизоутворенням.

**Аденокарцинома з високим ступенем** диференціювання клітин має два типи цитограм. Один тип характеризується наявністю мономорфних пухлинних клітин, в основному середньої величини (10-20 мкм), без вираженого ядерного поліморфізму. Клітини мають циліндричну або кубічну форму, розташовуються у вигляді залозистоподібних і папілярних структур, рідше безладними скупченнями. Ядра, розташовані ексцентрично, округлої або овальної форми, великі, з нерівномірною, але, як правило, негрубою будовою хроматину. Нуклеоли виявляються тільки в частині клітин. Цитоплазма клітин рясна, часто вакуолізована, зафарбовується в різні по інтенсивності базофільні тони. Пухлинні клітини в основній масі мають ознаки клітин залозистого епітелія. Часто їх важко диференціювати від клітин різко проліферативно-покривно-ямкового епітелію, що обумовлено відсутністю виражених ознак злоякісності. Однак комплексне розташування клітин, нерівномірний малюнок хроматина, наявність у ряді випадків гіпертрофованих нуклеол, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення за рахунок значного збільшення ядра, свідчать про пухлинну природу клітин.

Інший тип цитограм характеризується наявністю клітин «кишкового» типу, що представляють собою клітини високої циліндричної форми з ексцентрично розташованими ядрами овальної або паличкоподібні форми, грубим малюнком хроматину, різко базофільною неоднорідною, часто вакуолізованою цитоплазмою. Зустрічаються поодинокі клітини типу келихоподібних зі слизистими вакуолями в апікальній частині. У ряді випадків важко відрізнити пухлинні клітини «кишкового» типу від клітин покривно-ямкового епітелію з ознаками кишкової метаплазії. Про пухлинну природу клітин свідчить груба будова хроматина, часта гіперхромія ядер, різко базофільна цитоплазма, значно виражений клітинний і ядерний поліморфізм.

Аденокарцинома з низьким ступенем диференціювання клітин характеризується наявністю поліморфних пухлинних клітин з різко

вираженими ознаками атипії. Вони розташовуються безладними скупченнями, дуже рідко у вигляді залозистоподібних і папілярних структур. Представлені великі клітини (до 35-40 мкм), форма їх наближається до призматичної, але частіше неправильно округла. Ядра розташовані переважно ексцентрично, великі, округлої, овальної, спотвореної форми, займають більшу частину клітини. Будова хроматину неоднорідна, однак переважають ядра з грубим малюнком хроматину, часто гіперхромія. Нуклеоли, як правило, виявляються тільки в половині цитологічних спостережень. Цитоплазма клітин рясна, негомогенна, від слабо до різко базофільної, часто вакуолізованої. Відзначаються в великій кількості мітози і амітоз. Пухлинні клітини вже в меншій мірі зберігають ознаки залозистого диференціювання.

**Аденокарцинома з вираженим слизоутворенням** характеризується наявністю в цитологічних препаратах слизу у вигляді тяжів, безструктурних волокнистих мас рожево- фіолетового кольору. Клітин, як правило, небагато, вони розташовуються невеликими скупченнями, розрізнено, іноді утворюють залозистоподібні структури. Клітини циліндричної, овальної або округлої форми, переважно середньої величини. Ядра, розташовані ексцентрично, округлої, овальної або неправильної форми, гіперхромні, малюнок хроматину грубий, видний з трудом. Цитоплазма у вигляді обідка, часто більш широкого в одного полюса клітини, базофільна з рожевими включеннями. Зустрічаються персневидні клітини і «слизові» клітини.

**Персневидно - клітинний рак** характеризується наявністю перснеподібних і «слизових» клітин, а також деякої кількості слизу. «Слизові» клітини середньої величини мають ексцентрично розташоване овальної форми ядро і світлу вакуолізовану цитоплазму, часто містить включення у вигляді рожевих гранул. Персневидні клітини - клітини округлої форми, з ядром, різко витісненими до периферії клітинами, всю площу якої займає безбарвна вакуоль. Зустрічаються також пухлинні клітини переважно невеликі, округлої, кубічної форми, з округлими, центрально розташованими, різко гіперхромними ядрами і вузьким обідком базофільної цитоплазми. Клітини

розташовуються у вигляді папілярних, залозистоподібних структур, скупченнями. Діагностичні труднощі при персневидно-клітинному раку виникають у тих випадках, коли в препараті слизу небагато або він відсутній, а пухлинні клітини розташовуються серед елементів запалення невеликими групами або розрізнено. Тоді при малому збільшенні мікроскопа «слизові» клітини виглядають як макрофаги. Про пухлинної природи клітини свідчить наявність великих слизових вакуолей в цитоплазмі, більші, ніж в макрофагах, розміри ядра; допомагає також виявлення хоча б одиничних перснеподібних клітин.

**Недиференційований рак** - пухлина, в клітинах якої відсутні ознаки, що вказують на певне диференціювання. Характеризується наявністю різко анаплазованих, щодо мономорфних клітин (до 30-40 мкм), займаючих майже всю клітину великим ядром, округлої, часто неправильної округлої форми, ніжним малюнком хроматину; відмічається вакуолізація частини ядер. Нуклеоли виявляються тільки в деяких клітинах. Цитоплазма у вигляді вузького обідка, базofilна, іноді без чітких меж, як би переходить у синцитій, в результаті чого створюється враження пухлинного росту суцільним пластом. Часто виявляються фігури поділу (мітози і амітоз). При недиференційованому раку визначення злоякісного характеру процесу не представляє складнощів. Труднощі виникають при встановленні гістогенеза пухлини: пухлинні клітини нелегко диференціювати з клітинами лімфосаркоми.

## **Висновки.**

1. Рак шлунка займає перше місце. Він найчастіше виникає в пілоричному відділі і на малій кривизні. Має виражену форму з плоскими краями або є дифузним. Гістологія: аденокарцинома. Метастазує лімфатичними, гематогенним та контактним шляхами.
2. Рак кишечника найчастіше зустрічається в прямій кишці, макроскопічно виразкова або вузлова форма, гістологічно-



аденокарцинома. Метастазує лімфо-і гематогенно.

3. Рак печінки макроскопічно-вузловий або дифузний, печінково-клітинний.
4. Рак підшлункової залози локалізується в головці. Макроскопічно - вузловий, гістологічно-аденокарцинома.

### **Література.**

1. Благодаров В. М. Основи патоморфології: навчальний посібник / [В. М. Благодаров, К. О. Богомолець, О. Г. Рудницька та інші] // Київ: ТОВ «Атлант ЮЕмСі» . - 2007. - 198с.

2. Боднар Я. Я. Патоморфологія /Я. Я. Боднар, А. М. Романюк // Тернопіль. - «Укрмедкнига». - 2009. - 496с.

3. Зербіно Д. Д. Патоморфологія та гістологія. Атлас / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, Я. Я. Боднар, В. А. Діброва // Вінниця. - «Нова Книга». - 2016. - 800с. - Бібл. С.762-763 (40 найменувань).

4. Марковський В. Д. Патоморфологія. Національний підручник /В. Д. Марковський, В. О. Туманський, І. В. Сорокіна // Київ. - ВСВ «Медицина». - 2015. - 936с.

5. Ситнікова В. О. Патоформологія. Атлас і навчальний посібник / В. О. Ситнікова, В. О. Ульянов // Одеса. - ОНМедУ. - 2012. - 88с.

6. Шлопов В. І. Патологічна анатомія. Підручник / В. Г. Шлопов // Вінниця. - «Нова Книга». - 2004. - 768с.

### **Запитання.**

1. Які основні макроскопічні види пухлин шлунко-кишкового тракту?
2. Які основні макроскопічні види пухлин шлунково-кишкового тракту?
3. Які гістологічні типи пухлин шлунково-кишкового тракту?
4. Які шляхи метастазування пухлин шлунково-кишкового тракту?

## **Лекція.**

## **Лекція № 8.**

**Тема.** Отримання та приготування матеріалів для цитогістологічного дослідження пухлин.

**Мета.** Вміти визначати в тканинах прояви пухлинного росту та його характер.

**Вступ.** Для встановлення онкологічного захворювання служать тканини, взяті при хірургічному втручанні, а також біопсія з метою уточнення діагнозу щодо пухлинного росту.

## **План.**

1. Цитогістологічні методи.
2. Отримання матеріалу для цитології. Біопсія пухлин.
3. Цитогістологічний скринінг пухлин. Точність цитогістологічної діагностики пухлин.

## **Зміст лекції.**

### **1. Цитогістологічні методи.**

Цитологічний метод дослідження отримав заслужене визнання й поширення. Простота й доступність його використання в поліклінічних закладах, а головне - достовірність, дозволяють у багатьох випадках розпізнавати ранні форми злякисного процесу. Уперше він був застосований для діагностики рака шийки матки. У мазках із стінок піхви були виявлені ракові клітини. В даний час цитологічний метод широко застосовується при дослідженні харкотиння хворих із підозрою на рак бронхів, легень, виділень із соска молочної залози і пунктату з пухлини, що дає можливість більш рано поставити діагноз рака молочної залози. Дослідження промивних вод шлунка, бронхів допомагає встановленню більш точного діагнозу. При підозрі на рак язика, нижньої губи, шкіри діагноз може бути поставлений у найранішій стадії при використанні цитологічного дослідження відбитків звиразкованого місця.

Біопсія - видалення або скусування шматочка пухлини чи підозрілої на пухлину тканини для гістологічного дослідження. Вона буває тотальною,

коли пухлина, або підозрілий на метастаз лімфатичний вузол видаляється повністю. Якщо для дослідження, висікається лише ділянка пухлини чи підозрілої на пухлину тканини - це інцизійна біопсія. Біопсію вперше у світі зробив у 1875 році засновник патологічної анатомії

у Росії М. М. Руднев. Широке застосування біопсія знайшла в онкологічних закладах, як один із достовірних діагностичних методів. Біопсія широко використовується в поліклінічних закладах при ендоскопічних дослідженнях прямої і товстої кишок, шийки матки й інших органів. Отриманий при цьому матеріал терміново передається в патологоанатомічне відділення або використовується на місці (для термінового гістологічного дослідження), або занурюється у фіксуючу рідину, якщо біопсійний матеріал направляється через якийсь час. Якщо матеріал для гістологічного дослідження отримують за допомогою спеціальної або звичайної ін'єкційної голки, біопсія називається пункційною. В онкологічних кабінетах і відділеннях поліклінік пункційна біопсія проводиться звичайною тонкою ін'єкційною голкою. Одночасно з отриманого шляхом аспірації (відсмоктування) матеріалу готується 1-2 і більше цитологічних мазків, що направляються в клінічну лабораторію до цитолога.

При підозрі на меланому, на озлоякіснення пігментної плями чи пігментної бородавки біопсія, як правило, протипоказана.

## **2.Отримання матеріалу для цитології. Біопсія пухлин.**

Матеріалом для пункційних методів є пунктати лімфатичних вузлів, кісткового мозку, різних утворень, у тому числі майже всіх внутрішніх органів. Нарешті, цитологічному дослідженню піддають відбитки з поверхонь свіжого розрізу оперативно видаленої або посіченої для гістологічного дослідження тканини, з поверхні секційного матеріалу.

Отримання матеріалу для цитологічного дослідження за допомогою

різних пункцій є досить складним і певною мірою травматичним. При пункціях, особливо глибоко розташованих патологічних вогнищ, не завжди вдається потрапити точно в зону змінених тканин. У відношенні пункційних або аспіраційних біопсій іноді висловлюються мало обгрунтовані припущення про можливу при цьому дисемінацію пухлини. Подібні побоювання існують і по відношенню до звичайних відкритих біопсій. Однак загально визнаним є положення, згідно з яким наявний мінімальний ризик перебивається величезною користю для хворих більш точною морфологічною діагностикою захворювання. Мабуть, у зв'язку з більшою трудністю отримання матеріалу, а можливо, і передбачуваних небезпекою кількість пункційних цитологічних біопсій значно менше кількості інших цитологічних досліджень.

Проведення пункції досліджуваного органу вимагає спеціальної підготовки і досвіду. Велике значення має вибір місця вироблення проколу, від чого залежить кількість одержуваного матеріалу і його якість. Досить перспективним у здійсненні точних прицільних пункцій є проведення їх під контролем комп'ютерного томографа.

У численних статтях, а також посібниках, що вийшли за останній час, переконливо показано, що, досліджуючи отримані тим або іншим шляхом у хворих з новоутвореннями мазки, відбитки, центрифугат, можна не тільки встановити наявність пухлинних клітин, але і отримати уявлення про характер новоутворення - про його тканинні приналежності (епітелій, сполучна тканина і навіть про гістологічну структуру пухлини).

Немає потреби зупинятися на оцінці так званих рутинних методів забарвлення (всі види панхроматичних забарвлень, включаючи і забарвлення по Папаніколау). Ці методи цілком себе виправдовують, будучи основою практичної цитологічної діагностики, і перш за все пухлин .

Однак обмеження тільки рутинними методами забарвлення звужує межі можливостей цитологічного методу діагностики.

Більш легке в порівнянні з біопсією шматочка тканини отримання матеріалу робить цитологічне дослідження методом вибору при необхідності

повторного морфологічного контролю за результатами лікування. При цьому аналізі встановлюють наявність і ступінь пошкодження пухлинних клітин або, навпаки, прискорення зростання, зміну гормонального статусу в залежності від гормональної терапії, стежать за динамікою загоєння ран і т. д. Цитологічне дослідження широко застосовується під час операції для термінового вирішення діагностичних завдань (природа патологічного процесу, наявність метастазів пухлини або її проростання в сусідні тканини; наявність клітин пухлини в краях операційного розрізу і т. п.)

Значення такого дослідження особливо зростає при необхідності аналізу пухких, що кришаться мас, кісткових і звапнених тканин або дуже дрібних вогнищ, непридатних для термінового гістологічного дослідження. У цих випадках вивчення відбитків вже через 7-10 хв дає відповідь, що допомагає визначити обсяг і план подальшої операції.

Успішний результат цитологічного дослідження залежить від ретельного дотримання методики отримання та обробки матеріалу.

У деяких випадках для більш об'єктивного судження про характер патологічного процесу проводять кількісний аналіз вказаних показників.

Однак при дослідженні цитологічного матеріалу треба пам'ятати про те, що жодна з морфологічних особливостей, властивих клітині злоякісного утворення, не є специфічною тільки для пухлини. Тільки сукупність ознак може дозволити характеризувати клітини як злоякісні. У зв'язку з цим велике значення мають пошуки нових методів обробки досліджуваного матеріалу. Джерелом, звідки слід черпати сучасні методи обробки матеріалу, є область теоретичної цитології. Джерелом розширення методичного арсеналу клінічної цитології може служити і сучасна патологічна анатомія, широко використовує різні новітні методи морфологічного аналізу.

Дуже складним і принципово спірним питанням є можливість судження по цитологічним препаратам про так звану прогресію пухлинного процесу. І все ж для більшості пухлин питання про можливість судження про наростаючу малігнізацію за результатами цитологічного дослідження практично вирішене позитивно.

### **3. Цитологічний скринінг пухлин. Точність цитологічної діагностики пухлини.**

Вже доведено, що цитологічне дослідження мазків з шийки матки - високоефективний скринінг-тест, бо цей метод у багато разів підвищує виявлення пухлин, у порівнянні з візуальним обстеженням, при цьому значно збільшується частота виявлення раку на ранніх стадіях і всіх форм дисплазій.

Теоретично цитологічними скринінг-тестами можуть служити при новоутвореннях легень, дослідження мокротиння, при захворюваннях шлунка і прямої кишки - матеріал, отриманий при ендоскопічних методах дослідження, а при новоутвореннях сечостатевої системи — дослідження осаду сечі. Однак для перетворення теоретичної можливості в практичну реальність необхідно подолати ряд складних проблем, пов'язаних з підвищенням чутливості одноразового дослідження матеріалу з цих органів. Одним з важливих принципів підвищення ефективності цитологічного скринінгу — ретельно обгрунтоване формування груп, що підлягають обстеженню, та вироблення стандартних критеріїв характеристики досліджуваного препарату.

На 2-му етапі діагностики поряд з необхідністю високої чутливості до цитологічному методу висувають вимоги підвищеної специфічності (правильне встановлення діагнозу із зазначенням гістологічної форми). Для цитологічного дослідження -на 1-му етапі важливим є поділ матеріалу на «норму» і «патологію», оскільки отримані результати з «патологією» завжди перевіряються на 2-му етапі діагностики цитології пухлини.

З достовірністю цитологічного діагнозу пов'язаний ряд проблем. Яка ступінь надійності цитологічного діагнозу пухлини? Чи завжди до початку лікування необхідно підтверджувати цитологічний діагноз гістологічним, наприклад, чи треба проводити термінове гістологічне дослідження під час радикальної мастектомії, якщо при проведенні діагностичної пункції були виявлені клітини пухлини, або якою повинна бути тактика хірурга, якщо є цитологічний діагноз раку легені, шлунка та інших органів, а гістологічне підтвердження діагнозу в передопераційному періоді з тієї чи іншої причини

неможливо? Невирішеність поставлених питань свідчить про те, що однією з найбільш актуальних проблем клінічної цитології є проблема підвищення достовірності цитологічного діагнозу. Її вирішення пов'язане з залученням об'єктивних цитохімічних, морфометричних, математичних методів оцінки цитологічних ознак, а також повна стандартизація та уніфікація критеріїв цитологічного діагнозу.

Повернемося до 2-го етапу ранньої діагностики. В даному випадку важливим завданням є чітке визначення місця цитологічних досліджень серед інших діагностичних методів.

По суті для кожної локалізації пухлини з урахуванням особливостей перебігу процесу і можливостей цитологічного методу необхідно розробити тактику обстеження, яка б враховувала такі чинники, як черговість і комплексність застосування тих чи інших методів обстеження, їх економічні аспекти і т. д.

Критерієм точності цитологічних відповідей є гістологічне дослідження. Порівняно недавно мали місце досить суттєві розбіжності результатів цитологічної і гістологічної діагностики. Проте в даний час подібні розбіжності зведені до мінімуму і тому закономірно ставиться питання про те, що при гарній кваліфікації цитологів в ряді випадків, особливо при малій величині об'єктів, можна обмежитися лише цитологічним дослідженням.

Разом з тим слід мати на увазі, що для багатьох пухлин характерна наявність ділянок з різною структурою і неоднаковим клітинним складом, тому точна цитологічна діагностика таких новоутворень важка. У зв'язку з цим невипадково, що в складних випадках цитологи самі беруть участь в отриманні матеріалу для дослідження.

## **Висновки.**

Для встановлення онкологічного захворювання служать тканини, взяті в осіб при пункції, біопсії або під час операції для уточнення діагнозу щодо пухлинного росту. У виготовлених гістологічних мікропрепаратах визначають наявність чи відсутність атипових клітин.

## **Література.**

1. Благодаров В. М. Основи патоморфології: навчальний посібник / [В. М. Благодаров, К. О. Богомолець, О. Г. Рудницька та інші] // Київ: ТОВ «Атлант ЮЕмСі» . - 2007. - 198с.

2. Боднар Я. Я. Патоморфологія /Я. Я. Боднар, А. М. Романюк // Тернопіль. - «Укрмедкнига». - 2009. - 496с.

3. Зербіно Д. Д. Патоморфологія та гістологія. Атлас / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, Я. Я. Боднар, В. А. Діброва // Вінниця. - «Нова Книга». - 2016. - 800с. - Бібл. С.762-763 (40 найменувань).

4. Марковський В. Д. Патоморфологія. Національний підручник /В. Д. Марковський, В. О. Туманський, І. В. Сорокіна // Київ. - ВСВ «Медицина». - 2015. - 936с.

5. Ситнікова В. О. Патоформологія. Атлас і навчальний посібник / В. О. Ситнікова, В. О. Ульянов // Одеса. - ОНМедУ. - 2012. - 88с.

6. Шлопов В. І. Патологічна анатомія. Підручник / В. Г. Шлопов // Вінниця. - «Нова Книга». - 2004. - 768с.

## **Запитання.**



## ТЕСТИ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ЗНАНЬ

- Де найчастіше знаходяться канцерогени I групи?
  - Тютюновий дим
  - Гази автотранспорту
  - Асфальт
  - Хімічні виробництва
- В яких органах найчастіше розвиваються пухлини при дії канцерогенів I групи?
  - Нирках
  - Серці
  - Шлунку
  - Кишечнику
- В яких органах найчастіше розвиваються пухлини при дії канцерогенів II групи?
  - Печінка
  - Мозок
  - М'язи
  - Кістки
- Хімічні речовини стають канцерогенними при взаємодії з
  - ДНК
  - Гормонами
  - Вуглеводами
  - Жирами
- Радіація має місце при аваріях на
  - Сонячних електростанціях
  - Теплових електростанціях
  - Вітрових електростанціях
  - Атомних електростанціях
- Назвіть біологічні канцерогени
  - Грибкові
  - Мікробні
  - Вірусні
  - Паразитарні
- Назвіть віруси, що є канцерогенами
  - Паротиту
  - Ретровіруси
  - Вірус віспи
  - Грипу
- Назвіть найпоширеніші фізичні канцерогени
  - Ультрафіолетові промені
  - Рентгенівське проміння
  - Радіоізотопи
  - Радіоактивні промені
- Назвіть основну макроскопічну ознаку пухлини
  - Виразка
  - Вузол
  - Некроз
  - Кіста
- Пухлина великого розміру, росла повільно, ріст експансивний, без метастазів і звиразкування. До якого виду пухлин вона відноситься?
  - Доброякісних
  - Злоякісних
  - Метастазуючих
  - Неметастазуючих
- Пухлина невеликого розміру, швидко росла, звиразкована, дала метастази. До якого виду пухлин вона відноситься?
  - Доброякісних
  - Злоякісних
  - Метаплазійні
  - Гіперплазійні
- В пухлині порушено розмноження клітин та їх диференціація, наявний прогресуючий ріст. Про що це свідчить?
  - Гіперплазія
  - Доброякісність
  - Метаплазія
  - Злоякісність
- В мікропрепараті при великому збільшенні виявлено збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, гіперхромію, порушення структури хроматину та його розташування, зморщення нуклеолеми. Який процес відбувається в клітинах?
  - Гіпертрофія
  - Атрофія
  - Некроз
  - Дисплазія
- В яких органах найчастіше діагностується передпухлинний стан –гіперплазія?
  - Тонка кишка

- b. Товста кишка
  - c. Матка
  - d. Нирки
15. Які з названих клітин мають протипухлинну дію?
- a. Еритроцити
  - b. Тромбоцити
  - c. Лейкоцити
  - d. Т-лімфоцити
16. Які з названих клітин мають кіллерні властивості?
- a. Т-хелпери
  - b. Еритроцити
  - c. Тромбоцити
  - d. Лейкоцити
17. Які з названих клітин володіють фагоцитарною функцією?
- a. Еритроцити
  - b. Тромбоцити
  - c. Лейкоцити
  - d. Макрофаги
18. Які з названих клітин мають протипухлинний ефект?
- a. Гормони
  - b. Гемоглобін
  - c. Інтерферони
  - d. Спинномозкова рідина
19. Скільки типів порушення протипухлинного імунітету існує?
- a. 2 типи
  - b. 5 типів
  - c. 4 типи
  - d. 3 типи
20. Первинні імунодефіцити зумовлені
- a. Ураженням кількох типів клітин
  - b. Ураженням Т-клітин
  - c. Ураженням В-клітин
  - d. Ураженням мієлоїдних клітин
21. Вторинні імунодефіцити зумовлені
- a. Радіацією
  - b. Стресом
  - c. Інфекцією
  - d. Віком
22. Незворотні імунодефіцити викликаються
- a. Голодуванням
  - b. ВІЛ-інфекцією
  - c. Ліками
  - d. Хімічними речовинами
23. Пухлини імунної системи називаються
- a. Лейкози і лімфоми
  - b. Міланоми
  - c. Гангліоцитома
  - d. Невринома
24. В яких органах найчастіше діагностується передпухлинний стан – дисплазія?
- a. Серце
  - b. Шлунок
  - c. Товста кишка
  - d. Шийка матки
25. Дисплазія характеризується
- a. Збільшенням розмірів ядра
  - b. Зменшенням розмірів ядра
  - c. Зниженням вмісту хроматину
  - d. Появою тілець Барра
26. Від чого залежить перехід дисплазії в рак?
- a. Збільшенням терміну дисплазії
  - b. Зменшенням терміну дисплазії
  - c. Вакуолізації цитоплазми
  - d. Фрагментації крист мітохондрій
27. Дисплазія характеризується
- a. Гіпохромією
  - b. Гіперхромією
  - c. Нормохромією
  - d. Стоншенням цитолем
28. Яка форма дисплазії переходить в рак?
- a. Помірна
  - b. Легка
  - c. Виражена
  - d. Сумнівна
29. Яка відмінність між дисплазією і раком?
- a. Відсутність інвазивності
  - b. Наявність інвазивності
  - c. Велика кількість мітозів
  - d. Збільшення хроматину
30. В яких тканинах найчастіше спостерігається дисплазія?
- a. Сполучній
  - b. М'язовій
  - c. Нервовій

- d. Епітеліальній
31. Який із методів дослідження забезпечує раннє виявлення дисплазій?
- Дослідження мазка
  - Дослідження промивних вод
  - Флюорографія
  - Електронна мікроскопія
32. До доброякісних (фонових) захворювань відносимо
- Вроджені вади
  - Преінвазивний рак шийки матки
  - Дисплазію
  - Інвазивний рак шийки матки
33. Шийка матки покрита
- Багатошаровим плоским незроговілим епітелієм
  - Багатошаровим плоским зроговілим епітелієм
  - Одношаровим циліндричним епітелієм
  - Одношаровим плоским зроговілим епітелієм
34. Ендоцервікоз це
- Залозиста ерозія
  - Рубець
  - Ектопія
  - Маткова кровотеча
35. Папілома шийки матки це:
- Плоский одношаровий епітелій
  - Гіперплазія багатошарового плоского епітелію
  - Сполучна тканина
  - Слизова оболонка
36. Лейкопакія шийки матки це:
- Потовщення та зроговіння багатошарового плоского епітелію
  - Рубець
  - Поліп
  - Виразка
37. При звичайному запаленні слизової оболонки в мазку крові найчастіше зустрічаються
- Еритроцити
  - Тромбоцити
  - Бактерії
  - Лейкоцити
38. Преінвазивний рак шийки матки характеризується
- Розпадом клітин
  - Детритом
  - Лейкоцитами
  - Дискомплексацією шарів епітелія
39. При інвазивному раку шийки матки наявні
- Типові клітини раку
  - Розпад клітин
  - Лейкоцити
  - Еритроцити
40. В яких органах найчастіше діагностується передпухлинний стан –гіперплазія?
- Тонка кишка
  - Товста кишка
  - Нирки
  - Матка
41. Вид дослідження, при якому пухлина, або підозрілий на метастаз лімфатичний вузол видалається повністю?
- Інцизійна біопсія
  - Біопсія
  - Тотальна біопсія
  - Томографія
42. Який матеріал може служити цитологічним скринінг – тестом для дослідження новоутворень легень?
- Отриманий за допомогою мікроскопічного дослідження
  - Отриманий за допомогою гістологічного дослідження
  - Отриманий за допомогою цитологічного дослідження
  - Отриманий за допомогою ендоскопічного дослідження
43. Що таке біопсія?
- Видалення або скусання шматочка епітелію для гістологічного дослідження
  - Видалення або скусання шматочка пухлини чи підозрілої на пухлину тканини для гістологічного дослідження
  - Видалення або скусання шматочка лімфатичного вузла для гістологічного дослідження

- d. Видалення або скусування шматочка тканини для гістологічного дослідження
44. Вид дослідження, при якому висікається лише ділянка пухлини чи підозрілої на пухлину тканини?
- Інцизійна біопсія
  - Біопсія
  - Тотальна біопсія
  - Томографія
45. Рак підшлункової залози гістологічно представлений
- Аденомою
  - Аденокарциномою
  - Метаплазією
  - Поліпом
46. В біоптатах пухлини шлунку залозисті структури слизової врослають в сусідні тканини, руйнуючи їх. Багато мітозів. Який діагноз?
- Поліп
  - Фіброма
  - Рак шлунку
  - Аденома
47. В біоптаті пухлини шлунку папілярні вирости циліндричного епітелія, які не руйнують базальну мембрану, атипія клітин відсутня. Який діагноз?
- Рак шлунку
  - Поліп
  - Аденома
  - Виразка
48. В біоптаті пухлини шлунка веретеноподібні клітини, що формують пучки у різних напрямках. В цитоплазмі – міофібрили. Який діагноз?
- Аденома
  - Саркома
  - Фіброма
  - Міома
49. В біоптаті товстої кишки пухлина, залозистий епітелій якої врослає в сусідні тканини. Базальна мембрана слизової зруйнована. Багато мітозів. Який діагноз?
- Папілома
  - Аденома
  - Рак
  - Виразка
50. В біоптаті шлунка зруйнована слизова оболонка, краї дефекту-рубець. Мітозів клітин не виявлено. Який діагноз?
- Звиразкована пухлина
  - Поліп
  - Папілома
  - Виразка шлунку
51. В біоптаті шлунку залозисті структури формують сосочкоподібні вирости, покриті циліндричним епітелієм. Мітози в клітинах відсутні. Який діагноз?
- Поліп
  - Аденома
  - Рак
  - Метаплазія
52. При обстеженні шлунка хворого в слизовій оболонці виявлено гіперплазію слизової оболонки з виростами у просвіт. Базальна мембрана епітелія не порушена. Вирости вкриті пластами зрілого покривного епітелію без мітозів. Який діагноз?
- Поліп
  - Аденома
  - Рубець
  - Рак
53. В біоптаті шлунку наявні циліндричні клітини з ядрами, в яких хроматин зібраний в окремих ділянках. Наявна значна кількість мітозів. Клітини зібрані у залозисті папілярні структури. Який діагноз?
- Аденокарцинома
  - Поліп
  - Фіброма
  - Рубець
54. Аденома це...
- Злоякісна епітеліальна пухлина
  - Неепітеліальна пухлина
  - Злоякісна залозиста пухлина
  - Доброякісна епітеліальна пухлина

**ПРОГРАМОВІ ПИТАННЯ З ДИСЦИПЛІНИ  
«ЦИТОГІСТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА МІКРОПРЕПАРАТІВ»**

1. Хімічні канцерогени.
2. Радіаційний та вірусний канцерогенез.
3. Морфологія пухлин.
4. Характер росту пухлин.
5. Основні групи пухлин.
6. Гормональнозалежні пухлини.
7. Характер росту гормональнозалежних пухлин.
8. Клітинний протипухлинний імунітет.
9. Гормональний протипухлинний імунітет.
10. Порушення протипухлинного імунітету.
11. Передпухлинні зміни в тканинах та органах.
12. Морфологічний атипізм тканин і клітин.
13. Атипізм ультраструктури клітин.
14. Пухлини шлунка.
15. Пухлини кишечника.
16. Пухлини органів дихання.
17. Пухлини печінки.
18. Пухлини молочної залози.
19. Пухлини шийки матки. Доброякісні.
20. Цитогістологічні методи дослідження пухлин.
21. Отримання матеріалу для цитогістології. Біопсія.
22. Пухлини тіла матки.
23. Пухлини яєчників.
24. Пухлини стравоходу.
25. Ознаки дисплазій.
26. Діагностика дисплазій.
27. Характеристика росту гормональнозалежних пухлин.
28. Пухлини шийки матки. Злоякісні.
29. Пухлини передміхурової залози.
30. Класифікація пухлин.

## ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТІВ

- |       |       |
|-------|-------|
| 1. d  | 29. a |
| 2. a  | 30. d |
| 3. a  | 31. d |
| 4. a  | 32. c |
| 5. d  | 33. a |
| 6. c  | 34. a |
| 7. b  | 35. b |
| 8. a  | 36. a |
| 9. b  | 37. d |
| 10. a | 38. d |
| 11. b | 39. a |
| 12. d | 40. d |
| 13. d | 41. c |
| 14. c | 42. d |
| 15. d | 43. b |
| 16. a | 44. a |
| 17. d | 45. b |
| 18. c | 46. c |
| 19. c | 47. c |
| 20. a | 48. d |
| 21. d | 49. c |
| 22. b | 50. d |
| 23. a | 51. a |
| 24. d | 52. a |
| 25. a | 53. b |
| 26. a | 54. d |
| 27. b |       |
| 28. c |       |

## Література.

1. Благодаров В. М. Патологічна анатомія (загальнопатологічні процеси) / В. М. Благодаров, П. І. Черняк, К. О. Галахін, Л. О. Стеченко, В. А. Діброва, М. Б. Хомінська, М. А. Конопчук // Київ: ТОВ «Генеза» . - 1997. - 230с.
2. Благодаров В. М. Основи патоморфології: Навчальний посібник / [В. М. Благодаров, К. О. Богомолець, О. Г. Рудницька та інші] // Київ: ТОВ «Атлант ЮЕмСі» . - 2007. - 98с.
3. Боднар Я. Я. Патоморфологія / Я. Я. Боднар, А. М. Романюк // Тернопіль. - «Укрмедкнига». - 2009. - 496с.
4. Зербіно Д. Д. Патоморфологія та гістологія. Атлас / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, Я. Я. Боднар, В. А. Діброва // Вінниця. - «Нова Книга». - 2016. - 800с. - Бібл. С.762-763 (40 найменувань).
5. Марковський В. Д. Патоморфологія. Національний підручник / В. Д. Марковський, В. О. Туманський, І. В. Сорокіна // Київ. - ВСВ «Медицина». - 2015. - 936с.
6. Ситнікова В. О. Патоформологія. Атлас і навчальний посібник / В. О. Ситнікова, В. О. Ульянов // Одеса. - ОНМедУ. - 2012. - 88с.
7. Струков А. І. Патологічна анатомія / А. І. Струков, В. В. Серов // Пер. з російської. - Харків. - «Факт» - 1999. - 780с.
8. Шлопов В. І. Патологічна анатомія. Підручник / В. Г. Шлопов // Вінниця. - «Нова Книга». - 2004. - 768с.

### **Запитання.**

1. Які причини розвитку пухлин?
2. Які канцерогени зустрічаються на виробництві?
3. Які канцерогени зустрічаються у побуті?
4. Які існують онковіруси?
5. Який механізм вірусного канцерогенезу?

### **Запитання.**

1. Яка будова пухлин?
2. Які особливості атипізму пухлин?
3. Які особливості характеру росту клітин?
4. Які існують основні групи пухлин

### **Запитання.**

1. З чим пов'язаний розвиток раку передміхурової залози?
2. Назвіть причини розвитку раку молочної залози?
3. Яка причина розвитку раку щитовидної залози?
4. Назвіть ознаки, характерні для росту гормональнозалежних пухлин?
5. Як оцінюється швидкість росту пухлин?

### **Запитання.**

1. Назвіть які ви знаєте клітини протипухлинного імунітету?
2. Назвіть які ви знаєте фактори гуморального протипухлинного імунітету?
3. Які причини порушення протипухлинного імунітету



