

**The clinical value of the state of the clinical connulive tissue in patunts with malignization of the epithelium, the perspectives of Casu diagnostics.**

УДК 618.146-006

**О.П. Пересунько, Абу Селех Ісмаїл Мохамед**

**Клінічне значення і вивчення стану сполучної тканини шийки матки при малігнізації її епітелію, перспективи лазерної діагностики.**

**( огляд літератури ) 1**

*Кафедра онкології, прменевої діагностики та променевої терапії ( зав. проф. Р.В. Сенютович ) та кафедра акушерства, гінекології та перинатології ( зав.-проф. О.В. Кравченко ) Буковинської державної медичної академії.*

**Резюме.** Проаналізовано дані літератури про стан строми шийки матки в процесі малігнізації її епітелію. Обґрунтовується необхідність вивчення системи "епітелій — сполучна тканина" при комплексній діагностиці передракових змін і раку шийки матки. Обґрунтовуються можливості лазерної діагностики патології шийки матки.

**Ключові слова:** шийка матки, передрак, рак, система "епітелій — сполучна тканина", лазерна діагностика.

**Key words:** cervix, precancer, cancer, system epithelium – connectic tissen, laser diagnostics.

Діагностика передракових процесів і раку шийки матки — актуальна проблема в гінекології, що потребує нових, нестандартних підходів [2,6,9,12,32]. Відомо, що ефективним і достовірним у діагностиці патологічних процесів у шийці матки є комплексний метод, що включає в себе кольпоцервікоскопію, гістологічне і цитологічне дослідження [2,8,16]. Гістоструктурі захворювань шийки матки присвячена велика кількість робіт як у СНД, так і за кордоном [2, 4, 7, 20, 21, 31]. Вони доповнені даними електронно-мікроскопічних, гістохімічних методів дослідження, що становить безсумнівну новизну [23, 32]. Проте у них практично не описується і не пояснюється стан підлеглої сполучної тканини шийки матки в процесі малігнізації її епітелію [12, 14].

Підкреслюється, що епітелій поза системою "епітелій — сполучна тканина" не може існувати в організмі [6, 22, 26]. Тому, коли розглядаються зміни епітелію при різних формах дисплазії, раку *in situ* і локальних проявах інвазивного росту атипового епітелію, не може залишитися поза увагою підлегле ложе епітелію — сполучна тканина [7, 22, 25]. Тільки одночасне вивчення їх змін може дати правильне уявлення про суть явищ, що відбуваються, і допомогти в діагностиці патології шийки матки.

Тривалий час на стан сполучної тканини в шийці матки при патологічних процесах не звертали уваги і розцінювали зміни в ній лише як прояв запальної реакції [22, 28]. У даний час стан справ мало змінився, хоча є

дослідження, що дозволяють не тільки по-іншому трактувати морфологічні зрушення строми, але і використовувати отримані дані з метою диференційної діагностики. Проте ці дослідження мають поки вузьконаукову спрямованість [15, 16, 19, 32].

Що ж являє собою шийка матки з погляду взаємин епітелію і строми? Як не дивно, детального опису будови шийки матки у цьому плані немає. Наведемо дані літератури з цього питання.

Шийка матки, що розташовується нижче перешийка, має довжину 2 см. Багат шаровий плоский епітелій ектоцервікса і призматичний епітелій ендцервікса утворюють дуже пластичну єдину систему як в умовах норми, так і при патологічних станах. Під епітелієм розташовується власна оболонка слизової, що складається з *колагенових* і *еластичних волокон* і вміщує судини і парасимпатичні нерви. Власна оболонка без чітких меж переходить у м'язовий шар [3, 22].

У шийці матки поділ на м'язові шари виражений чіткіше, ніж у тілі. Вони складаються з пучків гладеньких м'язових волокон, розділених про-шарками сполучної тканини, до складу якої входять *колагенові* і *еластичні волокна*. Найбільш тонкий шар м'язових волокон, що розташовуються безпосередньо під слизовою оболонкою, утворений поздовжньо розміщеними волокнами. Наступний шар (позначається як "судинний") із циркулярним розташуванням м'язових волокон містить основні венозні судини. Надсудинний шар характеризується нерівномірним розміщенням м'язових волокон. У м'язових шарах шийки матки добре розвинена лімфатична мережа. Особливо багато судин залягає на бічних її поверхнях, де утворюються великі стовбури [22, 23].

Оскільки стінка шийки матки є продовженням тіла, можна думати, що вона в основному складається з гладкої мускулатури. Але кількість гладких м'язів і еластичної тканини в ній незначна, і вона містить переважно *щільну колагенову сполучну тканину*. Тут еластичних волокон, за винятком стінок кровоносних судин, мало [23].

Порушення тісного взаємозв'язку епітелію і підлягаючої строми мають місце вже при дисгормональних процесах, що розвиваються у шийці матки [5, 22]. Тому потрібно враховувати не лише гормонозалежність епітелію екто-й ендцервікса, які визначають розвиток різних варіантів патології епітеліальних структур, але й гормонозалежність строми [5, 17].

Облігатні передракові і ракові перетворення шийкового епітелію супроводжуються глибокими змінами строми шийки матки, що проявляються у взаємозалежних десмолітичних і десмопластичних процесах. При дисплазії і раку *in situ* вони урівноважені, при інвазивному рості починають переважати десмолітичні процеси, що, імовірно, всього, пов'язано з ферментативною активністю пухлинних клітин, які мають відмінні від нормальних клітин біологічні властивості. Велике значення при

аналізі процесу стромальної інвазії атипového епітелію має вивчення клітин імунокомпетентного ряду, що здійснюють імунологічний нагляд і впливають на процес інвазії. Немає сумнівів, що при дисплазіях, преінвазивному раку і початкових формах інвазії інфільтрація лімфоїдними, плазматичними клітинами із залученням гістиоцитів за біологічною сутністю не має нічого спільного із запаленням; вона залежить від процесів трансформації і проліферації, що відбуваються в епітеліальному шарі [6, 10, 17,18, 22].

Дослідження строми при дисплазіях, раку *in situ* та інвазивному рості має передбачати вивчення стану базальної мембрани і клітинної інфільтрації [10, 18, 24]. У зонах дисплазії і раку *in situ* виявляється чітка базальна мембрана, що являє собою конденсований шар мукополісахаридів, посилений аргірофільними волокнами. При підозрі на початок інвазії базальна мембрана на місці нечіткості меж епітелію розщеплюється на окремі волокна, що стають товщими і коротшими. Колагенові волокна фрагментуються, вони нерівномірної величини, розташовуються довільно, кількість їх зменшується. Волокна, що розміщуються безпосередньо в базальній мембрані, аргірофільні. У підозрілій на інвазивний ріст зоні відзначається проліферація фібробластів, що розташовуються під розщепленою мембраною у вигляді валка [22].

При раку *in situ* з колбоподібним ростом базальна мембрана ще більш розщеплена і зберігається у вигляді одиничних аргірофільних волокон. Місцями вона не визначається. Акантотично розростається анаплазований епітелій, оточений фібробластами, за яких звичайно виявляються лімфо-плазмоцитарні інфільтрати. Серед останніх іноді виявляються безладно розташовані потовщені колагенові волокна, які при імпрегнації сріблом набувають аргірофільності.

На початку інфільтративного росту, коли відзначається проникнення пухлинних клітин у підлеглу тканину, залишки базальної мембрани зберігаються тим менше, чим глибше розташовуються пухлинні комплекси. Колагенові волокна виявляються все в меншій кількості, вони укорочені, стовщені, безладно розташовані, аргірофільні, фарбуються пікрофуксином у жовтий колір. Кількість фібробластів зменшується, вони вже не утворюють валка навколо пухлинних клітин. Зате переважає лімфоїдно-плазмоцитарна інфільтрація, причому головним чином за рахунок лімфоцитів різного ступеня зрілості.

Таким чином, у міру наростання ступеня малігнізації та мікроінвазії базальна мембрана руйнується, зменшується кількість фібробластів. У результаті цього пухлинні клітини знаходяться в безпосередньому зіткненні з лімфоїдно-плазмоцитарним інфільтратом [22, 25, 26]. У той же час навколо окремих, ізольованих інвазивних осередків нерідко виявляється нерівномірно сформована базальна мембрана. Однак коли з цих ізольованих осередків виникають нові інвазивні відростки з низькодиференційованих клітин, то

базальна мембрана в їх зоні найчастіше не визначається. Тому правий О. Ф. Чепик [24], вказуючи, що базальна мембрана, утворення якої індуковане самими пухлинними клітинами, необхідна тільки для існування вже сформованих ракових осередків, але подальший їх ріст може відбуватися лише за умови її розплавлення. Висловлюється припущення, що десмолітичні процеси, що призводять до порушення базальної мембрани, зумовлені не тільки дією пухлинних, найбільше анаплазованих клітин епітелію, але й ефектом лімфогістіоцитарних елементів [22, 23, 28]. Проте якщо в осередках лімфогістіоцитарних інфільтратів відзначається розпад колагенових і аргірофільних волокон, то навколо цих інфільтратів спостерігається утворення волокнистих структур. Тому лімфоїдні інфільтрати шляхом літичного впливу перешкоджають утворенню базальних мембран навколо інвазуючих пухлинних осередків і залучаються до безпосереднього контакту з пухлинними клітинами (що може призвести до їх загибелі або уповільнення росту окремих комплексів), а по периферії стимулюють десмопластичні процеси [8, 15, 16].

Аналіз вмісту та розподілу лімфоїдних і плазматичних клітин у стромі шийки матки дозволяє виявити різноманітні типи реакцій імунокомпетентних клітин, що визначають активну участь механізмів місцевого імунологічного захисту в змінах епітелію і сполучної тканини. Характерно, що при патологічних процесах у шийці матки, що не супроводжуються анаплазією (ектопії, проста лейкоплакія), субепітеліальний лімфоплазмоцитарний інфільтрат представлений невеликою кількістю клітин, з переважанням плазматичних. При значній дисплазії і раку *in situ* спостерігається відсутність закономірності у вмісті і кількісному співвідношенні лімфоцитів та плазматичних клітин, відзначається наявність тучних клітин, кількість яких при раку *in situ* різко зростає. Зростання кількості тучних клітин, що відіграють роль біохімічних регуляторів численних ферментативних систем, сприяє зниженню інтенсивності процесів проліферації в патологічно змінених шарах епітелію [17, 27, 30].

Активізація десмопластичних процесів місцевої імунологічної реакції (у вигляді лімфомлазмацитарної інфільтрації) у поєднанні зі збільшенням числа тучних клітин може, імовірно, віддалити виникнення інвазивного раку, але, очевидно, не може запобігти його розвитку. У тих випадках, коли вплив канцерогенних агентів призводить до дезінтеграції системи "епітелій — сполучна тканина", розвиваються різні форми мікроінвазії. Однак і в цих випадках спрацьовують захисні реакції організму, що супроводжується різкою зміною складу субепітеліального інфільтрату. Відзначається майже повне зникнення плазматичних клітин, інфільтрат стає мономорфним і складається з одних лімфоцитів.

Підводячи підсумок даних про особливості підепітеліальної стромі при дисплазіях, преінвазивному раку і початкових формах інвазії, необхідно

підкреслити, що всі ці додаткові дані обов'язково мають враховуватися в комплексі показників, коли мова йде про диференційну діагностику цих захворювань [1, 2, 22, 28]. Але гістохімічні методи діагностики часто важко використовувати в практичній медицині через їх дорожнечу. Методики фарбування і, особливо, оцінки препарату потребують високої кваліфікації морфолога. Навіть наявність таких фахівців у гістологічних лабораторіях гінекологічних клінік не зменшує і не буде зменшувати кількість помилок у зв'язку з наявністю суб'єктивного чинника інтерпретації результату. У зв'язку з цим зрозумілим стає прагнення компенсувати недоліки клініко-морфологічних методів широким застосуванням новітніх біомедичних технологій з використанням комп'ютерної техніки. Наш досвід [13, 35] показує, що велику допомогу в об'єктивізації діагностики патології шийки матки може надати лазерна оптика. Висока точність, інформативність, які не дає жоден інший метод — чинники, що активно підтримують розвиток лазерної діагностики патології біотканин.

Застосування лазерної діагностики патологічних змін у біооб'єктах обґрунтовані [25, 34] трьома важливими положеннями: біотканини як оптично неоднорідні середовища не руйнують, а змінюють тип і форму поляризації; характер зміни стану поляризації залежить від морфологічної структури і фізіологічного стану біотканин різних типів; найбільш повно процеси перетворення поляризації біотканинами описуються за допомогою матричного методу, що ґрунтується на математичному описанні лазерних пучків з використанням вектора Стокса, а біотканин — матриці Мюллера [11, 29, 33, 34].

Проведені нами лазерно-поляриметричні дослідження [12, 13, 35] морфофункціонального стану маткових труб при хронічних запальних процесах придатків матки дозволяють дійти висновку про актуальність розробки методів лазерної поляриметрії передракової і онкологічної патології шийки матки. Морфологічна структура шийки матки, з позицій лазерної оптики, може бути представлена як двокомпонентно-аморфна та оптично анізотропна (колагенові волокна, м'язові пучки) матриця, архітектоніка якої описується матрицею Мюллера [33, 34].

Як відзначалося вище, тканина шийки матки складається в основному з пучків щільних колагенових волокон і гладком'язових клітин. Відомо, що виникнення патологічних процесів біотканини супроводжується розростанням колагенових структур [33, 34]. Тому метою нашого дослідження став пошук і встановлення зв'язків між поляризаційними характеристиками лазерного поля і архітектонікою шийки матки при передракових процесах та онкопатології.

Підводячи підсумок, зазначимо, що сучасні методи діагностики передпухлинних процесів і раку шийки матки широко відомі і досить ефективні. Проте практика показує, що інформативність цих методів залежить від ба-

гатьох причин [2,6, 12] - правильності забору матеріалу і технічних засобів його виконання; розуміння лікарем суті процесів, що відбуваються в епітелії і сполучній тканині шийки матки; трактування результатів дослідження як морфологом, так і гінекологом, тобто високим професіоналізмом фахівців на всіх етапах діагностики [16 ].

Застосування методу лазерної поляриметрії з комп'ютерною обробкою отриманих даних у діагностиці онкопатології шийки матки дозволить виключити деякі "суб'єктивні" труднощі. Отримані нами результати можуть бути корисні в створенні методу ранньої клінічної діагностики (за допомогою лазерної поляриметрії) патологічних станів шийки матки з урахуванням системи "епітелій - сполучна тканина".

**The clinical value of the state of the clinical connulive tissue in patunts with malignization of the epithelium, the perspectives of Casu diagnostics.**

**(review of literature)**

**A. P. Peresunko, Abu Cel'a Ismail**

Analyzed are literary data concerning the condition of the stroma of uterine cervix in malignization process of its epithelium. The necessity of further examination of the "Epithelium-Connective Tissue" system in the combined diagnostics of pre-cancer changes and cancer of the uterine cervix is substantiated. The possibilities of laser polarization diagnostics of the uterine cervix pathology in case of malignization are examined.

**Література**

1. Антошечкина Е. Т., Новикова Е. Г. Ошибки в диагносикке и лечении рака шейки матки //Ошибки в клинической онкологии. – М.: Медицина, 1993. –С. 78-92.
2. Бохман Я. В., Лютра У. К. Рак шейки матки. - Кишинев: Штиинца, 1991.- 186с.
3. Вакуленко Г.А., Коханевич Е.В., Базарная А.В. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки. // «Здоровье женщины». - 2003. - №1 (13). – С.50-52.
4. Вакуленко Г.А., Коханевич С.В., Клеветенко М.П. „Начальные формы рака шейки матки - прогноз заболевания". // Тези доповідей Науково-практичної конференції з міжнародною участю „ОНКОЛОГІЯ - XXI" Київ, 9-10 жовтня 2003р. - С. 54-55.
5. Вихляева Е. М, Запорожан В. Н. Руководство по эндокринной гинекологии. -М.: Медицина, 1997. - 765 с.
6. Вишневская Е. Е. Справочник по онкогинекологии. - Минск.: Беларусь, 1994.-374с.
7. Ганина К. П., Коханевич Е. В., Мельник А. Н. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. - Киев: Наук, думка, 1984. - 272 с.

8. Ганина К.П., Коханевич Е.В., Носа П.П. Цитологическое обоснование стадирования начального рака шейки матки. / Вісник морфології. - Вінниця. – 2000.-№2 С.211-214.
9. Гуслицер Л.Н., Вакуленко Г.А.. Сравнительная оценка современных международных статистических классификаций новообразований женской половой сферы. // Зб. наук, робіт. Вип.3. - Київ.-2002.-С.106-116.
10. Гош Т. Е., Винокур М. Л. Морфологические критерии начальных форм рака шейки матки 1а стадии // Архив патологии. - 1978. - 40, № 2. - С. 51-57.
11. Джерард А., Берк М. Введение в матричную оптику. - М.: Мир, 1978. - 247 с.
12. Запорожан В. Н., Цегельский М. Р. Акушерство й гинекология. - Киев: Здоров'я, 1996.-240с.
13. Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Пересунько Л. П. й др. Лазерная поляриметрия: возможности использования в лапароскопической гинекологии // Мат-лы 3 Рос. науч. форуму "Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии." (Москва, 25-26 мая 2001 г.).-М., 2001. – С. 71-72.
14. Коханевич Е.В., Ильяшенко Н.А. Комплексная диагностика и комбинированное лечение предатка и рака шейки матки. – Киев: Здоров'я, 1976. – 167 с.
15. Коханевич Е.В., Ганина К.Л., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия.- Киев: Вища школа, 1997. – 56 с.
16. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Вакуленко Г.А. Оптимизация методов диагностики и лечения ранних и запущенных стадий рака шейки матки. // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. – Украина. – Киев. – 2000. – С. 1023.
17. Козаченко В.П., Быков Э. Г., Семенов С. Н. и др. Метаболические основы кан-церогенеза шейки матки // Тр. XIII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. -М.: Медицина, 1976. - С. 126 -128.
18. Муравьев Г. Н. О морфогенезе рака шейки матки // Вопр. онкол. - 1979. - 26, № 2. - С. 65-68.
19. Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чуйкова О. В. й др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. - М.: ВИДАР, 2000. - 214 с.
20. Патология влагалища й шейки матки / Под ред. В. Й. Краснопольского - М.: Медицина, 1997. - 316 с.
21. Предраковые состояния: Пер. с англ. / Под ред. Р. Л. Картера. - М.: Медицина, 1987. -293 с.
22. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - СПб.: СОТИС, 1994. - 480 с.
23. Хэм А., Кормак Д. Гистология : Пер. с англ. - М.: Мир, 1983. - Т. 5. - 514 с.
24. Чепик О. Ф. Морфология й гистогенез плоскоклеточного рака шейки матки. Автореф. дне. ... канд. мед. наук. - Л., 1968. - 19 с.
25. Шендерева Т. С. Местная реакция соединительной ткани при раке шейки

матки // Вопр. онкол. - 1964. - 15, № 10. - С. 11-13.

26.Шендерова Т. С. Состояние эпителия и соединительной ткани матки при возникновении и развитии рака: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Кишинев, 1964. -18с.

27.Юшина В. Й. Функциональные группы белка стромы шейки матки в процессе развития эпителиальных дисплазий и малигнизации эпителия // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Воронеж: Воронеж, мед. ин-т. - 1976. -С. 85-86.

28.Яковлева И. А., Черный А. П., Ботнаръ З. Р. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации. - Кишинев: Штиинца, 1981. - 128 с.

29.Angelsky O. V., Ushenko A. G., Arkhelyuk A. D. et al. Structure of matrices for the transformation of laser radiation by biofractals. // Kvantovaya Elektronika.- 1999. -3,№ 29. -P. 235-238.

30.Boyce J. Z), Frunchter R. G., Nicastn A. D. et al. Vascular invasion in stage I carsi-noma of the cervix // Cancer. - 1984. - 53, №5. - P. 1175-1180.

31.Bromfield P. /., Dulkan Y. D. Cervical screening and teenage women // Recent Adv. Obst. Gynecol. - 1992. -- 18. - P. 155-160.

32.GoldmanJ., Dicker D. Gynecological oncology // Fam. Physician. - 1994. -№3. P. 5-7.

33.Ushenko A. G. Polarization structure of scattering laser fields // Optical Engineering. -1995. - 34,№4. - P. 1088-1093.

34.Ushenko A. G., Burkovets D. M., Yermolenko S. B. et al. Polarization microstructure of laser radiation scattered by optically active biotissues // Optics and Spectroscopy. - 1999. - 87, №3. - P. 434-439.

35.Zaporozhan V. N., Peresunko A. P., Gozhenko A. I. et al. The functional state of ute-rin tubes whith hydrosalpinx: criteria of surgical tactics // Congr. of Gynecological Endoscopy and Innovative Surgery (Berlin, April 2002). - Berlin, 2002. - P. 82.