

*Фундаментальные и прикладные исследования в медицине***МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И
ОЦЕНКА ПРОГРЕССИИ
ЭНДОМЕТРИОИДНОГО ОВАРИАЛЬНОГО
РАКА**Вотинцев А.А.¹, Разин А.П.²¹Ханты-Мансийский государственный медицинский институт,

Ханты-Мансийск,

²Сальская центральная больница,

Сальск

Актуальность исследования. Вся сложность проблемы рака яичников заключается в особенностях этиологии и патогенеза опухолей этого органа, в уникальности самой эндокринной природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание ещё и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистологических типа, то количество вариантов новообразований яичников возрастает в геометрической прогрессии.

Занимая по рангу заболеваемости 3 место среди онкогинекологической патологии, рак яичников считается одной из самых фатальных локализаций гинекологического рака. Ежегодно в мире регистрируется 166 тысяч злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них, в России – 11,7 тыс. и 7,3 тыс. соответственно.

Оценка степени распространения опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях яичника в популяционных исследованиях проводится достаточно условно. Выявлено, что больные I стадии составляют 15,3%, II – 13,1%, III – 29,8%, IV – 33,0%. У 8,7% больных стадия остаётся неустановленной, а морфологическая верификация в этой группе была менее, чем в половине случаев.

А.W. Kurian и соавт. (2005) по данным анализа 1834 наблюдений инвазивного рака яичников приводит следующее распределение больных по гистологическим типам: серозный гистологический тип встречается в 58,2% случаев, муцинозный составляет 13,9%, эндометриоидный – 20,3%, а светлоклеточный – только 7,6%. Тем не менее, большинство исследователей выбирают в качестве объекта изучения серозную карциному яичников, не придавая должного значения эндометриоидным новообразованиям. Мофрологическая диагностика с использованием современных методов, таких как компьютерная квантиметрия, иммуногистохимическое исследование в данной группе неоплазм практически отсутствует.

Целью предпринятого исследования явилось выявление прогностически значимых морфологических

и морфометрических характеристик эндометриоидного овариального рака, позволяющих совершенствовать диагностику и дифференцированно подходить к лечению больных.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужил операционно-биопсийный материал 214 пациенток с диагнозом рак яичников различного гистологического типа. В группу наблюдения вошли 36 женщин, страдающих раком яичника эндометриоидного гистогенеза. Микроскопические препараты толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Подразделение карцином на гистологические типы осуществлялось в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей яичников №9 (Женева, 1973). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926).

Мофрметрическое исследование осуществлялось на микроскопе Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённым с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800x600 pixel. Использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями.

Результаты исследования и их обсуждение. Эндометриоидную злокачественную неоплазму яичника достоверно отличают такие цито- и кариометрические параметры: площадь клетки – $76,1 \pm 26,28$ мкм² ($p < 0,001$); коэффициент формы раковой клетки (отношение наименьшего размера клетки к наибольшему) – $0,67 \pm 0,097$ ($p < 0,001$); площадь ядра – $43,1 \pm 15,37$ мкм² ($p < 0,001$); ядерно-клеточное отношение – $0,61 \pm 0,115$ ($p < 0,001$). Количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы составило $27,1 \pm 6,06$ клеток ($p = 0,005$) в поле зрения на план-объективе x40. Таким образом, эндометриоидную овариальную карциному можно дифференцировать от неоплазм других гистологических типов по высокому кубическому раковому эпителию, достоверно отличающемуся средними значениями площади как ядра, так и опухолевой клетки. Вместе с тем эндометриоидный овариальный рак характеризуется самым высоким ядерно-клеточным соотношением среди всех гистогенетических вариантов.

Для уточнения диагностического и дифференциально-диагностического значения квантиметрических характеристик опухолевой клетки, ядра и их взаимоотношения указанные параметры определялись с учётом степени гистологической дифференцировки эндометриоидного рака (табл. 1).

Таблица 1. Морфометрическая характеристика опухолевого эпителия эндометриоидного рака в зависимости от степени гистологической дифференцировки ($M \pm m$)

Параметр	Степень гистологической дифференцировки			Достоверность, р
	высокая	умеренная	низкая	
Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$	63,1 \pm 20,61	68,1 \pm 18,30	84,8 \pm 30,27	0,05
Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	37,2 \pm 11,28	34,5 \pm 9,16	50,1 \pm 16,79	0,048
ЯКО	0,64 \pm 0,043	0,54 \pm 0,121	0,64 \pm 0,117	0,451
КФ	0,63 \pm 0,118	0,64 \pm 0,098	0,70 \pm 0,095	0,089
Клеточность	34,0 \pm 1,15	19,0 \pm 2,29	28,7 \pm 2,56	0,06

Примечание: ЯКО – ядерно-клеточное отношение; КФ – отношение наименьшего размера клетки к наибольшему; Клеточность – количество паренхиматозных раковых клеток на площадь опухолевой паренхимы.

Анализируя сведения, приведённые в таблице 1, можно констатировать, что с повышением степени злокачественности овариальной карциномы достоверно увеличиваются площадь клетки ($p = 0,05$) и её ядра ($p = 0,048$). Одновременно отмечается нарастание коэффициента формы ($p = 0,089$), то есть клетка приближается к низкому кубическому эпителию, однако выявленные отличия не достоверны. Такие параметры, как ядерно-клеточное отношение и клеточность паренхимы, в определении степени злокачественности эндометриоидной неоплазмы не играют существенной роли. Наряду с этим установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная зависимость продолжительности жизни больных от коэффициента формы опухолевых клеток ($r = -0,446$; $p = 0,04$), а также обратная зависимость умеренной силы от площади опухолевой клетки ($r = -0,645$; $p = 0,03$), чем можно объяснить снижение выживаемости пациенток с увеличением степени гистологической злокачественности новообразования.

Для установления морфологических особенностей, характерных для новообразований, склонных к опухолевой прогрессии (метастазированию), все 36 случаев эндометриоидных карцином яичников были поделены на 2 группы:

1. Рак яичников ранних стадий – неоплазмы без метастазов (8 случаев);

2. Распространённый эндометриоидный рак яичника с наличием имплантационных метастазов на брюшине, большом сальнике, а также на плевре и в печени (28 наблюдений).

При анализе параметров площади раковой клетки эндометриоидного гистологического варианта овариальной карциномы наибольшие размеры выявлены в опухолях с метастатическими отсевами в другие органы и ткани ($78,0 \pm 26,07 \mu\text{м}^2$, $p = 0,46$), а площадь ядра опухолевой клетки констатировалась статистически незначимо больше ($44,5 \pm 15,28 \mu\text{м}^2$, $p = 0,377$). Одновременно с этим величина ядерно-клеточного соотношения констатирована достоверно выше в распространённых злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников ($0,61 \pm 0,121$, $p = 0,05$), которые отличаются крайне низкой средней продолжительностью жизни больных.

При сопоставлении величины коэффициента формы (КФ) неопластической клетки было выяснено, что КФ выше в опухолях яичников, давших раковые отсевы в различные органы и ткани, чем в опухолевых узлах без метастазов ($0,68 \pm 0,061$ против $0,62 \pm 0,088$, $p = 0,048$), то есть для распространённых эндометриоидных карцином придатков матки харак-

терны клетки кубической формы, в то время как овариальные карциномы ранних стадий отличаются более призматической формой ракового эпителия. Также одним из значимых в прогнозе метастазирования эндометриоидного рака яичников признан показатель клеточности – количество неопластических клеток в поле зрения, который в группе овариальных карцином без метастазирования составил $24,8 \pm 4,20$, а в злокачественных эндометриоидных новообразованиях с раковыми депозитами было значительно больше ($27,3 \pm 3,46$, $p = 0,044$).

Установлено, что морфометрические параметры первичной эндометриоидной опухоли отличаются в соответствии с локализацией метастатических очагов. Так, наименьшие значения площади клетки и ядра при максимальном ядерно-клеточном соотношении определялись в карциномах, дающих метастатические отсевы в плевру. Одновременно эти неоплазмы характеризовались умеренными показателями коэффициента формы клетки и овальности ядра, а также имели наихудший прогноз заболевания среди всех метастазирующих опухолей. Полученные данные соответствуют литературным сведениям, касающиеся крайне неблагоприятного течения онкологического заболевания при метастатическом поражении плевры.

По результатам проведённого исследования следует заключить, что ядерно-клеточное отношение может рассматриваться не только как самостоятельный фактор при прогнозе метастазирования злокачественных эндометриоидных новообразований женских гонад, но и являться достоверным критерием оценки этапа опухолевой прогрессии как по брюшине, так и в другие органы. Особенно чётко такая тенденция прослеживается при распространении неопластического процесса на большой сальник. Нами установлена взаимосвязь значения ядерно-клеточного отношения и продолжительности жизни от локализации опухолевых отсевов. Оказалось, что по мере распространения метастатического процесса закономерно возрастает ядерно-клеточное отношение в клетках первичной опухоли (коэффициент корреляции $r = 0,549$, $p = 0,03$) и уменьшается средняя продолжительность жизни женщин с эндометриоидным овариальным раком ($r = -0,574$, $p = 0,01$).

Заключение. Результаты проведённого исследования позволяют говорить о высокой прогностической значимости цито-кариметрических параметров карциномы при диагностике и стадировании эндометриоидного овариального рака. Данные о площади и форме клетки, площади её ядра, а также ядерно-клеточном соотношении позволяют устанавливать

степень гистологической дифференцировки карциномы и с высокой степенью вероятности предвидеть наличие имплантационных и отдалённых метастазов.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ САМОК И САМЦОВ КРЫС

Глушковская-Семячкина О.В., Анищенко Т.Г.,
Бердникова В.А., Синдякова Т.А.
*Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского,
Саратов*

Целью работы было сравнение реакций сердечно-сосудистой системы (ССС) на острый стресс у гипертензивных и здоровых крыс обоего пола.

Изучение изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднего артериального давления (ср.АД) в условиях покоя, 60 мин иммобилизационного стресса, а также в течение 1 часа после его отмены проводили на 16 гипертензивных самках и самцах крыс (модель гипертонии Голдблота – 1 клипса, 2 почки). Поскольку ранее нами было показано, что уже через сутки после хирургического вмешательства уровень кортикостерона в крови нормализуется, то в качестве контроля была использована группа из здоровых крыс разного пола (n=20), а не ложнооперированных животных. Сигналы кровяного давления регистрировались на иммеритально-вычислительном комплексе PowerLab/400 ML 401 с помощью катетерной технологии. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows 95.

Результаты исследования показали, что при одинаковых базальных значениях ср.АД у здоровых самок и самцов (96±3 и 99±2, мм.рт.ст) женские особи имели менее частый пульс, чем мужские особи (349±4 уд/мин против 371±4 уд/мин, p<0.05). Стресс индуцировал развитие тахикардии и гипертонии, различные по интенсивности и продолжительности у крыс разного пола. Так, у самок по сравнению с самцами на фоне более выраженных хронотропных эффектов стресса отмечались менее значительные сосудистые реакции. При этом, гемодинамические изменения при стрессе были более длительными у самцов, чем у самок.

Наложение клипсы на почечную артерию сопровождалось устойчивым повышением ср.АД, уровни которого у самцов были существенно выше, чем у самок (140±3 против 118±4, p<0.05). Развитие гипертонии сопровождалось разнонаправленными у самок и самцов изменениями в кардиоваскулярной чувствительности к стрессу по сравнению со здоровыми крысами разного пола. Так, у гипертензивных самок по сравнению со здоровыми самками отмечалось ослабление как хронотропных, так и прессорных реакций на стресс. У гипертензивных самцов, напротив, наблюдалось повышение миокардиальной стресс-реактивности и пролонгирование сосудистых изменений по сравнению со здоровыми самцами. При этом, отметим, что как и у здоровых животных, у гипертензивных крыс отмечались половые различия в реакци-

ях ССС на стресс. Так, у гипертензивных самок наблюдались менее выраженные сердечные и сосудистые эффекты стресса, чем у гипертензивных самцов.

Таким образом, результаты исследования показали, что у здоровых и еще в большей степени у гипертензивных животных динамика реакций ССС при стрессе менее благоприятна у самцов чем у самок, с точки зрения устойчивости к кардиоваскулярной патологии, что в значительной степени может способствовать как повышению риска развития сердечно-сосудистых патологий у здоровых крыс, так и прогрессированию гипертонии у больных животных.

Исследования выполнены при поддержке грантом ВРНЕ (SR-006-X1) и поддержке МОРФ по программе «Развитие потенциала высшей школы».

РОГОВИЧНО-КОНЪЮНКТИВАЛЬНЫЙ КСЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Ерёменко А.И., Янченко С.В.
*Кубанский государственный медуниверситет,
Краснодар*

Существующие классификации роговично-конъюнктивального ксероза (с учётом его этиологических предпосылок), зачастую, абсолютизируют монотематический подход. Так, выделяют: синдромальный и симптоматический синдром сухого глаза (Бржеский В.В., Сомов Е.Е., 2002); истинный и вторичный сухой глаз (Майчук Д.Ю., 2003). Тем не менее, в реальных человеческих популяциях одновременно существуют множественные факторы риска развития роговично-конъюнктивального ксероза (РКК).

Цель исследования – изучить этиологические предпосылки (факторы риска) у пациентов старшей возрастной группы, страдающих РКК; описать особенности возрастного РКК, как отдельного клинического варианта синдрома сухого глаза (ССГ).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 пациентов, от 61 года до 82 лет, из них женщин было 57, мужчин – 43. Помимо офтальмологического и терапевтического обследования, определяли пробу Ширмера-1, пробу Норна, оценивали высоту слёзного мениска, проводили пробу с флюоресцином. Для определения тяжести РКК пользовались клинической классификацией Бржеского В.В. и Сомова Е.Е. (2002).

Результаты. Из сопутствующих общесоматических заболеваний были выявлены: атеросклероз (89%); гипертоническая болезнь (85%); сахарный диабет (11%); дисфункция щитовидной железы (9%); климактерический синдром (75%). Из сопутствующих офтальмологических заболеваний верифицированы: хронический мейбомеит (72%); хронический блефарит (48%); дистрофия роговицы (11%); миопическая болезнь (7%); глаукома (17%); посттромботическая ретинопатия (12%); возрастная макулодистрофия (57%); хроническая сосудистая оптическая нейропатия (94%). Прооперировано по поводу глаукомы было 15% пациентов; по поводу катаракты на одном глазу 64%, на обоих глазах – 12%; по поводу отслойки сет-