

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Н. П. Лапочкина¹, доктор медицинских наук,

П. М. Джалалова¹,

Т. В. Ротару², доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² Государственный университет медицины и фармакологии имени Николае Тестемицану, MD-2004, Кишинев, бул. Штефана чел Маре, 165

РЕЗЮМЕ *Цель* – оценить состояние микроциркуляции слизистой шейки матки по результатам лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у пациенток с предраковыми заболеваниями.

Материал и методы. Обследованы 206 женщин с патологией шейки матки, которые были распределены по группам в соответствии с тяжестью заболевания: первая группа – 100 пациенток с легкой и умеренной дисплазией шейки матки (ДШМ) (CIN I–II) (1-я подгруппа) и 30 женщин с тяжелой ДШМ (CIN III) (2-я подгруппа); вторая группа (сравнения) – 30 больных с Cancer in situ (Cr in situ). Контрольную группу составили 46 практически здоровых женщин с неизменной шейкой матки. Для исследования микроциркуляции использовали ЛДФ.

Результаты и обсуждение. У пациенток 1-й подгруппы выявлен спастический тип микроциркуляции в виде снижения перфузии крови и периферического шунтирования (ПШ) с увеличением миогенного (МТ) и нейрогенного (НТ) тонуса. У женщин с тяжелой ДШМ и Cr in situ выявлен гиперемический тип микроциркуляции. Установлены значения микроциркуляции, которые могут рассматриваться как дополнительные критерии в диагностике предраковых заболеваний шейки матки.

Заключение. Результаты оценки микроциркуляции в шейке матки могут быть использованы в процессе диагностики предраковых и раковых поражений шейки матки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, микроциркуляция шейки матки, лазерная доплеровская флоуметрия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): lapochkina_n@mail.ru

В структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы новообразования шейки матки находятся на третьем месте. Отмечается высокая заболеваемость у женщин репродуктивного возраста.

Скрининговым методом диагностики ДШМ и преинвазивного рака является цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки, информативность которого составляет от 40 до 60 %, а в 5–40 % случаев может быть получен ложноотрицательный результат [2, 4, 6–8].

С помощью комплекса используемых на сегодняшний день методов диагностики сложно с достаточной степенью информативности провести дифференциальный диагноз между заболеваниями шейки матки, особенно на ранней стадии процесса. У 20–30 % женщин ошибочно диагностируется инвазивный рак шейки матки (РШМ), что ведёт к гипердиагностике и необоснованным хирургическим вмешательствам [3].

Таким образом, значительный научный и практический интерес представляет исследование микроциркуляции слизистой шейки матки методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК).

Цель исследования – оценить состояние микроциркуляции слизистой шейки матки по результатам ЛДФ у пациенток с предраковыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 206 женщин, средний возраст которых составил $33,1 \pm 1,2$ года. 130 больных с морфологически подтвержденной ДШМ вошли в первую группу (основную), которую поделили на две подгруппы: 1-я – 100 пациенток с легкой и умеренной ДШМ (CIN I–II) (N87.0–N87.1 – по МКБ-10), 2-я – 30 женщин с тяжелой ДШМ (CIN III) (N87.2 – по МКБ-10). Во вторую группу (сравнения) вошли 30 больных Cr in situ (D06 – по МКБ-10). Контрольную группу составили 46 практически здоровых женщин с неизменной шейкой матки.

Все пациентки были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями: тщательно собран анамнез, выполнен бимануальный гинекологический осмотр, взяты мазки на состояние флоры, онкоцитологическое исследование и на наличие инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma urealiticum*, *Ureaplasma urelyticum*, ВПЧ, *Trichomonas vaginalis*), проведены расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки с гистологическим исследованием полученного материала.

Всем пациенткам выполнена ЛДФ слизистой шейки матки на лазерном анализаторе кровотока (ЛАКК № ФСР 2010/07442, «Лазма», Москва). На поверхности слизистой шейки матки фиксировали светодиодный зонд с лазерным излучением, после чего производилась запись ЛДФ-грамм с последующей обработкой программным обеспечением для операционной системы Windows. Суть эффекта состоит в изменении частотной характеристики лазерного луча, отраженного от движущихся компонентов крови, в основном эритроцитов. Обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов. В ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрия [6].

Рассчитывали следующие показатели: величину среднего потока крови в интервалах времени регистрации, определяемую как среднеарифметическое показателя микроциркуляции (М), измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.); среднее колебание перфузии относительно значения М –

σ (пф. ед.), которое вычисляется по формуле для среднеквадратического отклонения. Параметр σ характеризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах; Kv (%) – коэффициент вариации тканевого кровотока – соотношение степени варибельности тканевого кровотока (σ) и среднего арифметического значения М, выраженное в процентах и определяемое по формуле: $Kv = \sigma / M \times 100\%$.

Также анализировали амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии, по которому оценивали отдельные механизмы контроля перфузии: МТ и НТ микрососудов, а также показатель ПШ, вычисляемый по формуле: ПШ = МТ/НТ [6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью общепринятых методов статистики после проверки рядов на нормальность распределения в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2007», «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования микроциркуляции в слизистой оболочке шейки матки в исследуемых группах пациенток представлены в *таблице*.

В 1-й подгруппе пациенток с легкой и умеренной ДШМ выявлено снижение перфузии крови М по сравнению с контролем; описанные изменения определяются спазмом артериол и соответствуют спастическому типу микроциркуляции. В результате компенсаторной реакции наблюдается повышение амплитуды миогенных и нейрогенных колебаний, отражающих изменение МТ и НТ сосудов. Достоверное снижение показателя ПШ у пациенток с предраковыми заболеваниями

Таблица. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии слизистой шейки матки у женщин обследованных групп

Показатели ЛАКК	Me [Q 25% - Q 75%]			
	контроль n = 46	первая группа		вторая группа n = 30
		1-я подгруппа n = 100	2-я подгруппа n = 30	
М, пф. ед.	23,12 [22,61; 23,64]	21,23 [20,52; 21,36] [*]	27,96 [25,36; 29,32] ^z	27,96 [25,87; 29,32] ^z
Kv	18,03 [17,03; 19,65]	20,32 [18,99; 24,21]	16,61 [8,64; 17,82] ^z	17,32 [15,89; 17,32] ^z
σ , пф. ед.	2,36 [2,05; 5,23]	3,08 [2,73; 5,56]	2,51 [2,46; 2,64]	2,56 [2,56; 2,87]
МТ	2,56 [2,44; 3,05]	2,68 [2,68; 2,69] [*]	2,45 [2,36; 2,56] ^z	2,79 [2,78; 2,88] ^{*, z, w}
НТ	1,56 [1,45; 1,67]	1,82 [1,79; 1,85] [*]	1,67 [1,46; 1,69]	1,76 [1,71; 1,76] ^z
ПШ	1,72 [1,65; 1,77]	1,54 [1,54; 1,54] [*]	1,49 [1,47; 1,52] [*]	1,65 [1,63; 1,97] ^w

Примечания: статистическая значимость различий * – с контрольной группой ($p < 0,05$); ^z – с показателем 1-й подгруппы ($p < 0,05$); ^w – с показателем 2-й подгруппы ($p < 0,05$).

шейки матки свидетельствует о снижении объема крови, поступающего в нутритивное звено на фоне спазма шунтов. В обследованных группах не обнаружено значимых изменений вариабельности кровотока.

С утяжелением патологии – при тяжелой интраэпителиальной неоплазии шейки матки (2-я подгруппа) и Cr in situ (вторая группа) – отмечается достоверное увеличение перфузии крови (показателя М) в слизистой шейки матки по сравнению с контролем (гиперемический тип микроциркуляции). У пациенток 2-й подгруппы признаков изменений тонуса сосудов не выявлено, в то время как показатели тонуса микрососудов отчетливо изменялись у пациенток второй группы по сравнению как с контролем, так и с показателями в подгруппах.

Другими авторами [1] с помощью ЛДФ выявлено снижение перфузии крови у пациенток с заболеваниями шейки матки – простой лейкоплакией и с лейкоплакией шейки матки с атипией по сравнению с таковыми у здоровых женщин. По данным этих исследований, у больных как с простой формой лейкоплакии шейки матки, так и с атипией, застойный тип микроциркуляции выявлен соответственно в 68,7 и 85,0 % случаев. Причем степень нарушений находилась в прямой зависимости от тяжести изменений многослойного плоского эпителия. Выявлено, что у больных лейкоплакией шейки матки с атипией отмечались более низкие показатели НТ и МТ по сравнению с таковыми у пациенток с простой формой данной патологии [1].

Для определения возможного диагностического значения показателей микроциркуляции при выявлении отдельных видов ДШМ выполнена процедура ROC-анализа. Установлено, что при М 19,32 пф. ед. и менее более вероятен диагноз легкой/умеренной дисплазии (CIN I–II). Чувствительность, специфичность и точность данного

метода составили соответственно 83,3, 100,0 и 95,5 %. Площадь AUC – 0,981.

При значении М более 23,64 пф. ед. высока вероятность тяжелой ДШМ (CIN III), а в случае повышения М более 24,52 пф. ед. – Cr in situ. Для первого случая чувствительность, специфичность и точность модели составили 100; 77,8 и 95,5 % соответственно (площадь AUC – 0,944), во втором – 100; 88,9 и 95,5 % (площадь AUC – 0,989).

При показателе ПШ, равном 1,56 усл. ед. или менее, высока вероятность установления ДШМ. Чувствительность, специфичность и точность модели составили 93,5; 82,6 и 95,5 % соответственно (площадь AUC – 0,88) (пат. 2662709 от 27.06.2016 «Способ диагностики дисплазии и рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста»).

Выявленные изменения микроциркуляции у женщин с различными предраковыми состояниями и РШМ не только свидетельствуют о различии характера нарушений кровотока при данных состояниях, но и могут быть использованы в диагностических целях.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с легкой и умеренной ДШМ по результатам ЛДФ выявлен спастический тип микроциркуляции слизистой шейки матки в виде снижения М и ПШ с увеличением МТ и НТ.
2. По результатам ЛДФ для пациенток с тяжелой ДШМ и Cr in situ характерен гиперемический тип микроциркуляции, а у больных Cr in situ наблюдается ещё и увеличение МТ и НТ сосудов.
3. Результаты оценки состояния микроциркуляции в шейке матки могут быть использованы при диагностике предраковых и раковых поражений шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамиров, М. М. Система микроциркуляции у больных лейкоплакией шейки матки и коррекция микроциркуляторных нарушений методом низкоэнергетической лазерной терапии / М. М. Дамиров, И. П. Шабалова, А. С. Бушкова // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 4, вып. 2. – С. 4–8.
2. Значение современных методов лабораторной диагностики в скрининге рака шейки матки / Е. А. Олейник, Е. П. Завадецкая, А. Г. Лунева [и др.] // Сборник научных трудов сотрудников НМАПО им. П. Л. Шупика. – 2014. – № 23(3). – С. 642–648.
3. Качалина, О. В. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки в репродуктивном возрасте. Диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Качалина Ольга Владимировна. – Москва, 2015. – 304 с.
4. Короленкова, Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клиничко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза / Л. И. Короленкова. – Москва, 2017.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – Москва, 2005. – 125 с.
6. Амирханян, А. С. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения / А. С. Амирханян, В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 22–27.

7. Новые подходы к скринингу и лечению HSIL как основа снижения смертности от рака шейки матки / В. Г. Черенков, А. Б. Петров, О. Г. Иванченко [и др.] // Вестник НовГУ. – 2017. – № 3(101). – С. 29–32.
8. Proof of principle study of a novel cervical screening and triage strategy: Computeranalyzed cytology to decide which HPV-positive women are likely to have \geq CIN2 / M. Schiffman, K. Yu, R. Zuna [et al.] // International Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 718–725.

MICROCIRCULATION ALTERATIONS IN CERVICAL MUCOSA IN PRECANCEROUS DISEASES

N. P. Lapochkina, P. M. Jalalova, T. V. Rotaru

ABSTRACT *Objective* – to evaluate microcirculation status of cervical mucosa by laser Doppler blood flowmetry (LDF) results in patients with precancerous diseases.

Material and methods. 206 women with cervical mucosa pathology were examined; they were subdivided into groups according to the disease severity: first group – 100 patients with light and moderate cervical mucosa dysplasia (CMD) (CINI–II) (1 subgroup) and 30 women with severe CMD (CINIII) (2 subgroup); second group (comparison) – 30 patients with Cancerinsitu (Crinsitu). 46 practically healthy women with non-altered cervical mucosa composed control group. LDF was used for microcirculation examination.

Results and discussion. Microcirculation spastic type in the form of blood perfusion decrease and peripheral shunting (PS) with myogenic (MT) and neurogenic (NT) tonus was revealed. Microcirculation hyperemic type was detected in women with severe CM and Crinsitu. Microcirculation parameters which might be considered as additional criteria in the diagnosis of cervical mucosa diseases were determined.

Conclusions. The results of cervical mucosa microcirculation evaluation might be used in the process of diagnosis of its precancerous and cancerous injuries.

Key words: cervical mucosa dysplasia, cervical mucosa microcirculation, laser Doppler blood flowmetry.