

На правах рукописи

Кулиджанян Ани Павликовна

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ  
РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ  
ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ МЕТОДА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

***Научный руководитель:***

доктор медицинских наук, профессор

**Красильников Сергей Эдуардович**

***Научный консультант:***

доктор биологических наук, профессор

**Лушникова Елена Леонидовна**

***Официальные оппоненты:***

**Горчаков Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск), заведующий лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы

**Кливер Евгений Эдуардович**, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск), заведующий патологоанатомическим отделением

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул)

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ час. на заседании совета Д 001.048.05 в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» [http:// frcftm.ru](http://frcftm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор биологических наук,  
профессор

**Молодых Ольга Павловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Согласно результатам исследований Международного агентства по изучению рака, каждый год в мире диагностируют около 500 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ) и каждый год летальный исход от этой патологии регистрируется у 190 000 пациенток (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2012; Soerjomataram I. et al., 2012). РШМ занимает 7-е место среди всех случаев рака и 3-е место (9,8%) среди опухолей у женщин (после патологий молочной железы и толстой кишки). В последние годы отмечается «омоложение» данной патологии: более 53% пациенток находятся в репродуктивном возрасте (30 – 49 лет), что обуславливает необходимость разработки и применения щадящих методов лечения с возможным сохранением репродуктивной функции (Costales A. et al., 2018).

В последнюю половину XX века благодаря организации профилактических мероприятий произошло снижение частоты РШМ и летальности от этой онкопатологии (Franco E.L. et al., 2001). Улучшение скрининга и совершенствование условий жизни способствовали возрастанию частоты диагностирования РШМ на ранних стадиях (Fischer U. et al., 2001). В начале XXI века большинство выявленных новых случаев РШМ и 245 000 смертей от него наблюдали в странах Южной и Центральной Америки, Африки, Юго-Восточной и Южной Азии, где эта патология является основной причиной заболеваемости и летальности из-за малого охвата жителей профилактическими обследованиями или из-за полного отсутствия обследований (Moodley M. et al., 2003). До 78% новых диагнозов РШМ устанавливают в экономически малоразвитых странах, тогда как в экономически развитых странах этот вид рака является причиной смерти от онкологических процессов только в 4,4% случаев.

Большой разброс показателей возникновения РШМ и летальности от него связывают с различными причинами: национальными традициями, социально-экономическими показателями, уровнем развития государственного здравоохранения, уровнем образования населения, наличием программ профилактических обследований и т.д. С такими же факторами может быть связана вариабельность частоты заболеваемости и летальности даже в разных регионах одного и того же государства (Soerjomataram I. et al., 2012).

По данным Новосибирского областного онкологического диспансера, РШМ находится на 2-м месте среди всех опухолей репродуктивной системы женщин. Кроме уже упомянутой тенденции к «омоложению» указанной патологии, отмечается тенденция и к возрастанию частоты запущенных случаев РШМ (первичное выявление РШМ на III – IV стадиях в 42,7% случаев), лечение которых малоэффективно или невозможно.

Лечение РШМ определяется стадиями заболевания и включает, как правило, хирургическое вмешательство (от малоинвазивных до радикальных манипуляций), химиотерапию (неoadьювантную и адьювантную), сочетанную химио- и лучевую терапию (Leath C.A., Monk B.J., 2018). В последние десятилетия все большее внимание уделяется разработке органосохраняющих хирургических операций при лечении новообразований разной локализации, что обусловлено необходимостью снижения инвалидизации, послеоперационных осложнений, достижения хороших косметических результатов (Чернышова А.Л. и др., 2011; Closon F., Tulandi T., 2016). Однако следует отметить, что малоинвазивная (органосохраняющая) хирургия часто сопровождается значительно более высокими показателями рецидивов и значительным ухудшением общей выживаемости, поэтому во многих случаях предпочтительными являются комбинированные схемы лечения, направленные на эффективное подавление опухолевого роста и метастазирования.

Появление метастазов из клеток опухоли в лимфатических узлах (ЛУ) является одним из главных звеньев распространения опухолевого процесса, в том числе и РШМ. Метастазы в регионарные лимфатические узлы являются, по мнению некоторых авторов, важным прогностическим фактором для пациентов с РШМ (Shim S.H. et al., 2013), что обуславливает необходимость их изучения с использованием расширяющегося арсенала структурно-функциональных и молекулярных методов (Aalijahan H., Ghorbian S., 2018).

Основная роль в подавлении опухолевого роста принадлежит химиотерапии и лучевой терапии, которые оказывают разное по выраженности как системное, так и местное повреждающее воздействие на другие органы и ткани. Показано, что химиотерапия и отдельные химические соединения, в частности, препараты платины, оказывают повреждающее действие на разные лимфоидные органы (Mallmann P., Mallmann C., 2016), что может приводить к иммуносупрессии и нарушениям лимфотока.

Для протекции выраженных цитотоксических повреждений лимфоидных органов, в том числе ЛУ, и индукции в них регенераторных процессов в схемы противоопухолевой терапии все чаще вводят различные иммуномодуляторы. Ранее было показано, что неоадьювантная иммунотерапия индукторами синтеза интерферона без сочетания с другими видами лечения при раке вызывает выраженный лечебный патоморфоз опухоли и не приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений (Красильников С.Э. и др., 2005; Соколова Т.М. и др., 2013). Применение иммуномодуляторов стимулирует процессы регенерации иммунокомпетентных клеток в поврежденных лимфатических коллекторах, также отмечена положительная тенденция к снижению длительности лимфореи в послеоперационном периоде.

**Степень разработанности темы исследования.** В литературе содержатся результаты изучения ЛУ онкологических больных до и после возникновения метастазов. Также имеются данные о влиянии химиотерапии, в частности, препаратов платины на структурно-функциональное состояние лимфоидных органов и их отдельных структур, а также и на клетки опухолей (Mallmann P., Mallmann C., 2016). Показано, что применение иммунотерапии активизирует процессы восстановления в поврежденных лимфатических коллекторах, отмечена положительная тенденция к снижению длительности лимфореи в послеоперационном периоде (Тархов А.В., 2005).

Однако действие иммуномодуляторов, в том числе и индукторов интерферона, на измененные вследствие химиотерапии ЛУ пациентов при РШМ изучено недостаточно. Важно отметить, что оценка динамики структурных изменений ЛУ при РШМ при разных схемах химиотерапии имеет большое значение для разработки наиболее эффективных методов лечения этого заболевания.

**Цель исследования** – изучить особенности патоморфологических изменений общих подвздошных лимфатических узлов при раке шейки матки в зависимости от метода неоадьювантной химиотерапии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить структурные изменения общих подвздошных лимфатических узлов женщин при раке шейки матки без неоадьювантной терапии, после неоадьювантной химиотерапии и после сочетания химиотерапии с введением иммуномодулятора панавира.

2. Установить особенности изменений клеточного состава различных зон лимфатических узлов после неоадьювантной химиотерапии и после сочетания химиотерапии с введением иммуномодулятора панавира у больных с раком шейки матки.

3. Провести клинико-эпидемиологический анализ рака шейки матки в Новосибирской области у женщин, которым были выполнены различные виды оперативного лечения (органосохраняющая операция радикальной абдоминальной трахелэктомии или расширенная экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников).

**Научная новизна.** Впервые с помощью патоморфологического анализа изучены особенности структурных изменений регионарных ЛУ при РШМ после включения в схему химиотерапии иммуномодулятора панавира. Установлено, что неоадьювантная химиотерапия у больных с РШМ приводит к склеротической трансформации коркового и мозгового вещества общих подвздошных ЛУ. При этом уменьшается, вплоть до полного исчезновения, объемная плотность структур с высокой митотической активностью – лимфоидных узелков без центров размножения. Добавление иммуномодулятора к химиотерапии не снижает выраженность склеротической трансформации данных органов, но сопровождается

восстановлением количественных показателей клеток фолликулов без герминативных центров до уровня пациенток, которым химиотерапия не проводилась.

Впервые установлено, что в лимфоидной паренхиме и просвете синусов общих подвздошных ЛУ у пациенток с РШМ после применения цитостатиков уменьшается количество делящихся клеток, иммуно- и плазмобластов. Параллельно возрастает количество ретикулярных клеток, макрофагов, эритроцитов, тканевых базофилов и клеток с явлениями деструкции. Динамика изменений клеточного состава ЛУ отражает как гибель активных иммунокомпетентных клеток под действием цитостатиков, так и процессы активного склероза. Впервые показано, что неоадьювантная химиотерапия с использованием иммуномодулятора панавира способствует восстановлению митотической активности клеток, но не снижает интенсивности их гибели от примененных цитостатиков.

Впервые показано, что симптомами запущенного РШМ, выявляемыми при гинекологическом осмотре, являются экзофитно-язвенная и эндофитно-язвенная формы рака, опухоли, растущие из цервикального канала, контактное кровотечение из опухоли, патологическая симптоматика со стороны параметрия (инфильтрация, уплотнения и болезненность) и ЛУ (гипертрофия, отек, метастатическое поражение). Установлено, что преобладающими гистологическими вариантами РШМ являются плоскоклеточный неороговевающий (до 80% наблюдений) и плоскоклеточный ороговевающий рак (20% наблюдений).

**Теоретическое и практическое значение работы.** Получены новые знания об особенностях структурной реорганизации регионарных ЛУ в зависимости от метода неоадьювантной химиотерапии, в том числе с использованием иммуномодулятора. Выявлена выраженная склеротическая трансформация ЛУ после неоадьювантной химиотерапии, обусловленная угнетением пролиферативной активности клеток, их гибелью, с последующим развитием заместительного склероза. По данным количественного морфологического анализа установлено, что применение иммуномодулятора при неоадьювантной химиотерапии больных РШМ способствует восстановлению митотической активности сохранившихся после цитостатического воздействия иммунокомпетентных клеток в ЛУ.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых схем комбинированного лечения рака шейки матки. Анамнестические и клинические данные пациентов целесообразно использовать для формирования групп риска по развитию РШМ, а также определения степени его распространенности, выбора метода и объема хирургического вмешательства.

**Методология и методы исследования.** Методологически работа основана на применении принципов и методов комплексного клинико-морфологического анализа патологических процессов, использовании теоретических разработок и обобщений о развитии неопластических процессов, лекарственном патоморфозе. В работе использованы современные методы морфологического анализа (световая микроскопия, морфометрия, стереология). Объект исследования – образцы шейки матки и регионарных лимфатических узлов больных с РШМ. Предмет исследования – особенности структурной реорганизации общих подвздошных лимфатических узлов больных с раком шейки матки после неоадьювантной химиотерапии в комбинации с иммуномодулятором.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Неоадьювантная химиотерапия при РШМ обуславливает выраженную склеротическую трансформацию коркового и мозгового вещества общих подвздошных ЛУ.
2. Динамика изменений клеточного состава ЛУ отражает гибель активных иммунокомпетентных клеток под действием цитостатиков, инактивацию и элиминацию продуктов некроза опухоли в регионе лимфосбора.
3. Введение в схему неоадьювантной химиотерапии иммуномодулятора способствует восстановлению митотической активности сохранившихся в ЛУ после цитостатического воздействия клеток, но не снижает интенсивность их гибели от действия цитостатиков и выраженность склероза.

4. Признаками распространенности злокачественного процесса при РШМ являются: экзофитно-язвенная и эндофитно-язвенная формы опухолей, контактное кровотечение из опухолей, растущих из цервикального канала, инфильтрация и уплотнение параметрия, гипертрофия, отек и метастатическое поражение лимфатических узлов.

**Степень достоверности и апробация результатов диссертации.** Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале (170 больных с РШМ, которым была выполнена органосохраняющая операция радикальной абдоминальной трахелэктомии или расширенной экстирпации матки по Вертгейму без или с транспозицией яичников) с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов исследования и анализа результатов. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, не носят характера умозрительных заключений и вытекают из результатов работы.

**Апробация.** Основные положения диссертации доложены на Российской научно-практической конференции «Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия» (Томск, 2007), Российской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование онкологической помощи в современных условиях» (Барнаул, 2008), ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2008» (Новосибирск, 2008), Региональной III конференции молодых ученых им. акад. РАМН Н.В.Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2008), Международной гистологической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ профессора П.В. Дунаева «Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте» (Тюмень, 2008), V Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2014» (Новосибирск, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологической анатомии» (Новосибирск, 2015), XIV Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма» (Чолпон-Ата, 2018) и на объединенном заседании сотрудников кафедр ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава и врачебного персонала ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, 2018), на Ученом совете в Институте молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, 2019).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» и в практическую работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер».

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ, из них 5 – в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 140 страницах компьютерного текста, содержит 22 таблицы, иллюстрирована 29 комбинированными рисунками. Список литературы включает 315 источников (107 отечественных и 208 иностранных).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением, обследованием и лечением было 170 больных, которые находились в отделении онкогинекологии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» в 2004 – 2015 г. с диагнозом «Рак шейки матки I, II или III стадии», по классификации «TNM» все пациенты соответствовали T<sub>1</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> или T<sub>2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>.

Лечение и все манипуляции с больными проводили с их письменного согласия, протоколировали в соответствии с законодательством Российской Федерации и этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 29-й Генеральной ассамблее WMA (Токио, Япония, октябрь 1975 г.), с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, октябрь 2008 г.).

В зависимости от метода хирургического вмешательства все пациенты были разделены на 3 группы: 21 больная, которым выполнена органосохраняющая операция радикальной абдоминальной трахелэктомии; 96 пациенток с расширенной экстирпацией матки по Вертгейму с удалением придатков; 53 пациентки с расширенной экстирпацией матки по Вертгейму с транспозицией одного или двух яичников.

В зависимости от метода неоадьювантной химио- и иммунотерапии женщины были распределены на 4 группы: 21 больная после радикальной абдоминальной трахелэктомии без неоадьювантной химиотерапии; 17 пациенток после расширенной экстирпации матки по Вертгейму без неоадьювантной химиотерапии; 75 пациенток после расширенной экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной монокимиотерапии препаратами платины в соответствии с имеющимися рекомендациями (Переводчикова Н.И., 2005); 57 больных после расширенной экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной монокимиотерапии препаратами платины и включения в курс химиотерапии препарата Панавир® (вагинальные суппозитории) – оригинального российского противовирусного препарата растительного происхождения и широкого спектра антивирусного действия.

Субстанция Панавир является биологически активным полисахаридом, полученным из растения *Solanum tuberosum* (Паслен клубненосный) и относящимся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. Препарат применяли в вагинальных суппозиториях в соответствии с рекомендациями производителя.

Комбинированную химиотерапию паклитакселем (175 мг) и цисплатином (75 мг) проводили в 3 курса (каждый последующий курс через 21 день). Панавир включали в схему химиотерапии с началом каждого курса (по 10 вагинальных суппозиториям, по 0,2 мг активного вещества). Оперативное вмешательство проводили через 21 день после окончания 3-го курса химиотерапии.

По клиническим вариантам развития опухоли во всех группах были представлены следующими формами: экзофитной, экзофитно-язвенной, эндофитной, эндофитно-язвенной, смешанной и опухолями, растущими из цервикального канала. По гистологическому строению все опухоли были представлены плоскоклеточным неороговевающим или ороговевающим раком, аденокарциномами различной степени дифференцированности и cancer in situ.

Все пациенты из всех групп в полной мере получали симптоматическое лечение и коррекцию сопутствующих заболеваний. Во всех группах исследовали частоту и структуру жалоб и сопутствующих заболеваний при поступлении, гинекологический анамнез, характеристики эрозий шейки матки до диагностирования РШМ, частоту и структуру послеоперационных и отдаленных осложнений.

**Методы патоморфологического анализа.** Патоморфологический анализ структурной реорганизации общих подвздошных ЛУ в ответ на присутствие злокачественного новообразования в регионе лимфосбора и на метод проведения неоадьювантного лечения был

проведен на биоптатах органов, забранных во время радикальной операции экстирпации матки у пациентов вышеуказанных групп при РШМ. Количественному исследованию подвергали только ЛУ без метастазов.

Подвздошные ЛУ фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина в течение суток, подвергали обезвоживанию в серии спиртов возрастающей концентрации, обрабатывали толуолом и заключали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 5 – 7 мкм монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону по общепринятым методикам (Пирс Э., 1964; Елисеев В.Г. и др., 1967; Лилли Р., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Полученные препараты исследовали в световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Deutschland) при увеличении до 1000 раз.

Количественные характеристики различных зон подвздошных ЛУ и их клеточный состав изучали с помощью морфометрического анализа согласно рекомендациям (Вейбель Э.Р., 1970; Непомнящих Л.М. и др., 1986; Автандилов Г.Г., 1990, 2002; Горчаков В.Н., 1997; Weibel E.R., 1979). Морфометрические исследования проводили на изображениях, полученных с помощью цифровой видеокамеры и программного обеспечения Axiovision (Carl Zeiss, Deutschland). При объективе x5 тестовый прямоугольник имел площадь 5 600 000 мкм<sup>2</sup> (стороны 2800x2000 мкм), при объективе x10 – 1 400 000 мкм<sup>2</sup> (1400x1000 мкм), при применении объектива x20 – 350 000 мкм<sup>2</sup> (700x500 мкм). Для подсчета соотношений клеточных элементов использовали объектив x40, тестовая площадь – 87 500 мкм<sup>2</sup> (350x250 мкм). На каждом препарате производили от 3 до 5 измерений согласно рекомендациям (Head J.R., Seeling L.L., 1984). На препаратах ЛУ оценивали объемную плотность (в %) капсулы, соединительной ткани отдельно в корковом и мозговом веществе, подкапсульного синуса, поверхностной и глубокой коры, лимфоидных узелков без центров и со светлыми центрами, мозговых синусов и мякотных тяжей.

Поскольку наиболее выраженные изменения в ЛУ после химиотерапии, по данным литературы, происходят в зонах, где много активно пролиферирующих и дифференцирующихся клеток, то есть в лимфоидных узелках всех типов, а структуры с высокодифференцированными клетками, такие как мякотные тяжи, более устойчивы к действию цитостатиков (Колотова Н.М. и др., 2010), то было решено остановиться на изучении только тех структур, где можно четко проследить действие неoadьювантной химиотерапии и ее сочетания с иммуномодулятором у больных с РШМ: исследовали клеточный состав коркового плато, лимфоидных узелков без герминативных центров, самих центров размножения и содержимого мозговых синусов.

С целью исследования соотношения клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, иммуно- и плазмобластов, моноцитов, эритроцитов, тканевых базофилов (тучных клеток), макрофагов, плазматических клеток, делящихся клеток, клеток с деструктивными изменениями и клеток Мотта в разных зонах ЛУ подсчитывали не менее 500 клеток в разных местах каждого среза. Общее количество клеточных элементов принимали за 100%, высчитывали относительное содержание (процент) каждого типа клеток, которые верифицировали на основании литературы и существующих номенклатур (Абрамов М.Г., 1985; Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., 1986).

**Статистическую обработку** данных проводили с помощью программы MS Excel 7.0 (Microsoft, USA); вычисляли среднее значение и его ошибку. Значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента (Плохинский Н.А., 1970). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Результаты обследования больных при раке шейки матки при госпитализации.** Средний возраст больных с РШМ составлял  $32 \pm 5,43$  года (варьировал от 21 до 45 лет); у



больных с удаленной маткой по Вертгейму средний возраст составил  $32,2 \pm 5,61$  года (21 – 45 лет), с радикальной трахелэктомией –  $31,2 \pm 4,87$  года (22 – 38 лет). До операции на болевой синдром жаловались 29,9% женщин, подвергшихся в дальнейшем расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников, и 35% пациенток, которым в дальнейшем выполнили органосохраняющую операцию радикальной абдоминальной трахелэктомии. Больные, которым затем выполнили радикальную трахелэктомию, жаловались, в основном, на боли внизу живота тянущего характера, тогда как при более тяжелом заболевании, когда необходимо произвести более широкое хирургическое вмешательство, иногда были отмечены боли в нижней части спины. То есть появление боли в спине или иррадиации в спину при РШМ может указывать на распространенный процесс, требующий полного удаления данного органа.

Кровотечение из эрозированной шейки матки было выявлено у 11,7% больных, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, но не было отмечено ни у одной из женщин, которым в дальнейшем выполняли органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии.

При анализе сопутствующей соматической патологии выявлен большой процент пациентов с хроническим холециститом, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, относительно женщин, которым далее выполняли органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии (29,5 против 0%, соответственно). Среди пациентов, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия, можно отметить высокую сопутствующую заболеваемость хроническими инфекциями мочевых путей, по сравнению с больными, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников (35 против 7,8%, соответственно) и фиброаденомой молочной железы (15 против 0%, соответственно). Возможно, что при хронических инфекциях мочевых путей женщины чаще обращаются к врачу по различным поводам, что способствует не только диагностированию указанных инфекций, но и более ранней диагностике РШМ. Такая своевременная диагностика злокачественного процесса дает возможность начать лечение на более ранних стадиях и провести радикальное хирургическое лечение посредством проведения органосохраняющей операции трахелэктомией.

При изучении гинекологического анамнеза обращал на себя внимание большой процент женщин с выкидышами, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, по сравнению с больными, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия (22,1 против 5%, соответственно). При этом частота родов и абортот была практически одинаковой в обеих группах.

У пациенток, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, было больше операций на придатках матки (13 против 5%, соответственно), полипов шейки матки (5,2 против 0%, соответственно) и атрезий цервикального канала (2,6 против 0%, соответственно), чем у больных, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия. Внутриматочную спираль применяли в 11,7% случаев только женщины, подвергшиеся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников. Тогда как в группе больных, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия, почти в 2 раза чаще (10 против 5,2%, соответственно) было отмечено использование гормональной контрацепции. Наличие внутриматочного контрацептива, фактически инородного тела в полости матки, может служить причиной хронического воспаления и быть как причиной быстрого прогрессирования злокачественного процесса и невозможности выполнения органосохраняющих операций, так и причиной возникновения самого рака в результате так называемого эффекта Оппенгеймера (длительное присутствие инородного тела в тканях создает проблему онкогенеза) (Pistner H. et al., 1993, 1994).

По результатам биопсии шейки матки сравниваемые группы больных значительно друг от друга не отличались. В обеих группах преобладали (около 2/3 от всех наблюдений) пациенты с плоскоклеточным неороговевающим раком, несколько реже встречались

женщины с плоскоклеточным ороговевающим раком. Аденокарцинома и cancer in situ были представлены единичными случаями. Результаты патоморфологического исследования материала, полученного от больных с РШМ во время хирургического вмешательства, практически совпадали с теми, которые были получены при исследовании биопсий шейки матки. Преобладающим (до 80% наблюдений) был плоскоклеточный неороговевающий рак, несколько реже встречался плоскоклеточный ороговевающий рак (до 20%). Cancer in situ и аденокарцинома были представлены единичными случаями.

У больных, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия, практически в 2 раза чаще встречалась опухоль, выглядившая как эрозия шейки матки. В группе пациентов, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, значительно чаще были обнаружены экзофитно-язвенная и эндофитно-язвенная формы рака, а также формы опухоли, растущие из цервикального канала.

Возможно, что при ранней диагностике РШМ опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки, выглядит как эрозия шейки матки, и в таких случаях женщинам можно выполнять органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии. При позднем обнаружении опухоли в процесс вовлечен более обширный массив тканей, и сама опухоль занимает большой объем, кровоснабжение опухолевой ткани нарушается и ее поверхность изъязвляется. В результате визуально выявляется опухоль с изъязвлением, растущая экзофитно или эндофитно или занимающая полость канала шейки матки.

Контактное кровотечение из РШМ значительно чаще обнаружено у женщин, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, относительно пациентов, которым далее выполняли органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии (40,3 против 15%, соответственно). Контактное кровотечение из шейки матки при РШМ свидетельствует о прорастании опухолью стенок кровеносных сосудов, распространении процесса, как минимум, на подслизистую оболочку органа.

В параметрии 11,7% женщин, которым затем выполняли экстирпацию матки по Вертгейму с транспозицией яичников, были обнаружены инфильтрация, уплотнения и болезненность. Параметрий у всех больных, которым в дальнейшем была сделана радикальная трахелэктомия, был свободен и не имел патологических признаков. Симптомы поражения параметрия появляются в результате или прогрессирования опухолевого процесса или присоединения инфекции. И в том и в другом случаях это является признаком распространенного РШМ, при котором целесообразна расширенная экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников.

**Структурная реорганизация общих подвздошных лимфатических узлов при разных методах лечения рака шейки матки.** У пациентов при РШМ без неоадьювантной терапии в подвздошных лимфатических узлах содержалось большое число широких лимфоидных узелков как с центрами размножения, так и без центров, и часто была расширена паракортикальная зона. То есть имелись характерные для узлов онкологических больных без метастазов явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии (Кравченко С.В., Микульская С.К., 1983; Гонсальво П., 1989; Цыплаков Д.Э., Петров С.В., 1997; Tsyplakov D.E. et al., 1997).

Кроме того, в корковом и мозговом веществе этих органов у больных без предварительной химиотерапии содержались тонкие прослойки соединительной ткани, видимо, обусловленные длительным воспалительным процессом в регионе лимфосбора (Сапин М.Р. и др., 1978; Бородин Ю.И. и др., 1995, 1996, 1997) до возникновения опухоли и при ее инфильтративном росте.

По данным морфометрического анализа, у пациенток с трахелэктомией без неоадьювантной химиотерапии и у пациенток с экстирпацией матки по Вертгейму без неоадьювантной химиотерапии объемные плотности всех основных структурных компонентов общих подвздошных ЛУ существенно не различались (табл. 1).

**Таблица 1. Объемная плотность (в %) структур общих подвздошных лимфатических узлов различных групп больных с РШМ (M±m)**

Структурный компартмент	Группы больных			
	Трахелэктомия без неоадьювантной терапии	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников		
		без неоадьювантной химиотерапии	с неоадьювантной химиотерапией	сочетание химиотерапии и иммуномодулятора
Капсула	1,73±0,79	1,72±0,79	3,78±0,94	3,01±1,41
Соединительная ткань в корковом веществе	1,47±0,52	1,56±0,51	6,01±1,41*	6,50±2,12
Соединительная ткань в мозговом веществе	0,93±0,88	1,96±0,68	11,60±1,69*	12,01±1,41*
Краевой синус	1,07±0,13	0,80±0,12	0,56±0,11	0,50±0,11
Корковое плато	14,10±1,41	15,40±1,76	14,40±1,24	13,50±2,12
Паракортикальная зона	31,30±4,50	29,70±3,31	38,80±4,80	31,50±4,95
Узелки без центра размножения	3,20±0,78	3,24±0,72	1,94±1,66	3,50±1,12
Узелки с центром размножения	12,7±0,98	12,60±1,41	8,72±1,49	11,50±0,71
Мякотные тяжи	15,70±1,45	15,30±1,1	6,78±4,91	8,50±4,95
Мозговые синусы	17,80±2,54	17,7±1,87	7,44±5,26	9,50±3,54

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с оперативными вмешательствами без неоадьювантной химиотерапии.

Применение неоадьювантной химиотерапии сопровождалось значительным увеличением объемной плотности соединительной ткани во всех структурных компартментах ЛУ. Так, у больных РШМ после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неоадьювантной химиотерапии и ее сочетания с иммунотерапией объемная плотность соединительной ткани в корковом веществе ЛУ была в 4,1 и 4,4 раза больше, соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии без неоадьювантной терапии (см. табл. 1). Этот показатель в вышеуказанных группах был также больше в 3,8 и 4,2 раза, соответственно, чем у пациенток после экстирпации матки без предварительного введения цитостатиков (см. табл. 1).

Объемная плотность соединительной ткани в мозговом веществе ЛУ у больных после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неоадьювантной химиотерапии и ее сочетания с иммунотерапией была больше соответственно в 12,4 и 12,9 раза, чем у пациенток после трахелэктомии без неоадьювантной терапии (см. табл. 1). Значение этого показателя в обеих вышеуказанных группах было также выше в 5,9 и 6,1 раза, соответственно, чем у пациенток после экстирпации матки без предварительного введения цитостатиков (см. табл. 1).

Обнаруженный склероз ЛУ, по-видимому, обусловлен применением химиотерапии, а не наличием опухоли в регионе лимфосбора и сопутствующим воспалением, так как более выраженное склерозирование ЛУ произошло именно в группах пациентов после химиотерапии, по сравнению с больными с такой же опухолью, но без неоадьювантного лечения. Увеличение объемной плотности соединительной ткани в корковом и мозговом веществе ЛУ больных РШМ после химиотерапии носит реактивный заместительный характер и обусловлено гибелью большого числа митотически активных клеток под действием цитостатиков с последующим склерозом таких участков паренхимы (Ikezawa Y. et al., 2005; Su Y.C. et al., 2006; Yamashita T. et al., 2006). То есть соединительнотканые прослойки замещают фрагменты ЛУ с большим числом погибших клеток.

Необходимо отметить, что в группе больных после химиотерапии в некоторых ЛУ (5 из 15; 33,3%) не были найдены лимфоидные узелки без герминативных центров. В других группах пациентов, в том числе и после сочетания химиотерапии с введением иммуно-

модулятора, подобные фолликулы присутствовали во всех наблюдениях. Именно в лимфоидных узелках без герминативных центров содержится множество митотически активных клеток, особенно в условиях постоянной стимуляции антигенами из опухоли и сопутствующего воспалительного очага (Beatty J.D., 1992). Соответственно, цитостатики, ингибируя делящиеся клетки, приводят к исчезновению таких фолликулов. В остальных зонах митотическая активность выражена в меньшей степени, там больше относительно зрелых клеточных элементов и клеток стромы, вследствие этого другие структуры не так выражено реагируют на введение препаратов для химиотерапии.

Иммуномодуляторы, добавленные в схему химиотерапии, стимулируют оставшиеся неповрежденными иммунокомпетентные клетки лимфатических узлов. Вследствие активирующего действия иммуномодулирующих веществ структура лимфатических узлов восстанавливается быстрее, на что указывает нормализация количества лимфоидных узелков без герминативных центров.

**Структурные особенности коркового плато общих подвздошных лимфатических узлов при разных методах лечения рака шейки матки.** Абсолютная численность клеток стромы в корковом плато и других отделах ЛУ существенно не изменялась, хотя в группах пациенток с применением неoadъювантной химиотерапии выявлена тенденция к снижению этого показателя (табл. 2). В корковом плато общих подвздошных ЛУ больных при РШМ после неoadъювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму с транспозицией яичников процентное содержание лимфоцитов статистически значимо снижалось соответственно на 17,8 и 18,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации без неoadъювантной терапии.

**Таблица 2. Клеточный состав коркового плато общих подвздошных ЛУ различных групп больных с РШМ ( $M \pm m$ )**

Показатель		Группы больных			
		Трахелэктомия без неoadъювантной терапии	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников		
			без неoadъювантной химиотерапии	с неoadъювантной химиотерапией	сочетание химиотерапии и иммуномодулятора
Численная плотность	$N_A$	900,21±146,11	864,01±147,10	794,12±87,30	750,11±70,77
Лимфоциты	% $N_A$	76,51±2,70 688,10±108,0	76,80±2,05 664,20±118,1	62,90±2,39* 500,12±54,10	66,51±3,36* 497,01±0,71
Иммуно- и плазмобласты	% $N_A$	2,21±0,56 19,90±6,95	1,52±0,51 13,01±4,66	0,56±0,78 4,28±5,91	1,50±0,71 11,01±4,24
Ретикулярные клетки	% $N_A$	8,27±1,16 74,41±16,20	8,28±1,14 71,8±17,10	12,31±1,49 97,80±17,40	12,00±2,83 91,10±29,71
Моноциты	% $N_A$	1,73±0,79 15,30±6,74	1,96±0,79 16,81±6,80	3,44±0,51 27,4±5,23	2,02±1,41 14,51±9,19
Макрофаги	% $N_A$	3,07±0,70 27,8±8,25	3,08±0,76 26,2±6,37	5,78±0,73* 46,10±8,32	4,01±2,83 29,01±18,4
Нейтрофилы	% $N_A$	1,27±0,46 11,20±3,61	1,32±0,48 11,41±4,49	2,67±0,72 17,81±10,41	1,51±0,71 11,50±6,36
Эозинофилы	% $N_A$	1,07±0,88 9,93±8,50	0,76±0,78 6,60±7,22	1,89±0,68 15,1±5,94	1,50±0,71 11,50±6,36
Тканевые базофилы	% $N_A$	0,33±0,72 3,13±6,66	0,61±0,816 5,04±6,96	1,67±0,84 13,30±7,02	2,01±1,41 15,5±12,0
Эритроциты	% $N_A$	1,67±0,82 15,10±8,01	1,80±0,76 15,21±5,84	5,33±0,77* 42,20±6,47	4,01±1,41 30,51±13,4
Митозы	% $N_A$	1,87±0,74 17,01±7,86	1,80±0,71 15,71±6,85	- -	1,50±0,12 12,01±2,17
С признаками деструкции	% $N_A$	2,11±0,66 18,51±7,85	2,12±0,73 18,41±7,63	3,89±0,68 30,91±6,56	3,51±2,12 27,13±18,40

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с оперативными вмешательствами без неoadъювантной химиотерапии;  $N_A$  – число клеток на  $10^5$   $\mu\text{м}^2$  площади среза.

В результате применения цитостатиков уменьшалось количество активных иммунокомпетентных клеток. Ретикулярные клетки делятся очень редко, из-за этого они менее подвержены действию химиотерапевтических препаратов. Процентное содержание ретикулярных клеток у больных после экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной химиотерапии повышалось на 48,8 и 48,6%, соответственно, по сравнению с обеими группами без неоадьювантной терапии. Подобное увеличение содержания клеток соединительной ткани описано и другими авторами (Кравченко С.В., Микульская С.К., 1983; Гонсальво П., 1989).

У пациенток после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму с транспозицией яичников процентное содержание макрофагов статистически значимо возрастало на 88,3 и 87,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с пациентками после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии. Макрофаги в нормальных условиях функционирования практически не делятся. Вследствие этого эти клетки слабо подвержены действию цитостатических препаратов. Макрофаги мигрируют в ЛУ или дифференцируются на месте из моноцитов для элиминации тканевых антигенов, а также для активации лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток.

В корковом плато некоторых ЛУ больных после химиотерапии и ее сочетания с введением иммуномодулятора присутствовали разные по размерам и давности кровоизлияния. Относительное количество эритроцитов у больных после экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной химиотерапии было больше в 3,2 и 3 раза, соответственно, чем у женщин после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии. Абсолютное число эритроцитов после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неоадьювантной химиотерапии было выше в 2,8 раза, чем у пациенток без неоадьювантной терапии соответственно после трахелэктомии и после экстирпации. Увеличение количества эритроцитов может быть связано с хирургическим вмешательством, эритроциты могут попасть в ЛУ с током лимфы и из разрушенных в результате операции кровеносных сосудов. Действительно, эритроцитов в цитограмме коркового плато было очень много у всех больных и это, скорее всего, было обусловлено хирургическим вмешательством.

Однако эритроцитов было в несколько раз больше у пациенток после неоадьювантной химиотерапии, чем у больных, у которых операция была выполнена без предварительного применения цитостатиков. Это, наиболее вероятно, связано с тем, что в результате химиотерапии происходит некроз опухолевых структур с разрушением расположенных там кровеносных сосудов.

После неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму с транспозицией яичников выявлена тенденция к увеличению процентного содержания клеток с признаками деструкции – соответственно на 84,3 и 83,5% по сравнению с пациентками в обеих группах без неоадьювантной терапии. Необходимо учитывать возможность поступления клеток с признаками деструкции из региона лимфосбора. Там такие клетки образуются в результате действия химиотерапии (митотически активные клетки опухоли) и в результате различных воздействий непосредственно во время хирургического вмешательства, например, диатермокоагуляции, электрокоагуляции и т.п.

Также необходимо отметить, что только в группе больных после химиотерапии в корковом плато ЛУ полностью отсутствовали митозы. Митотическая активность зафиксирована в обеих группах пациенток без неоадьювантной терапии, а после применения иммуномодулятора в схеме химиотерапии фигуры митозов были найдены, примерно, у половины женщин с РШМ, процентное содержание таких клеток было на том же уровне, что и у женщин без применения химиотерапии.

Добавление иммуномодулятора в схему химиотерапии приводит к стимуляции митотической активности оставшихся неповрежденными клеток коркового плато, которые начинают делиться, что способствует частичному восстановлению общей численности клеток ЛУ.

**Структурные особенности морфологии лимфоидных узелков без герминативных центров общих подвздошных лимфатических узлов при разных методах лечения рака шейки матки.** Следует отметить, что только в группе больных после химиотерапии во многих ЛУ (7 из 18; 38,9%) не были найдены лимфоидные узелки без герминативных центров. В других группах пациенток, в том числе и после сочетания химиотерапии с введением иммуномодулятора, подобные фолликулы присутствовали во всех наблюдениях. Такие лимфоидные узелки в ЛУ пациенток, которым не проводили неоадьювантную химиотерапию, были, как правило, гипертрофированными, в них преобладали лимфоциты. При этом следует отметить в разной степени склеротические изменения стромы вокруг лимфоидных узелков.

У больных после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму процентное содержание ретикулярных клеток в лимфоидных фолликулах без светлых центров было достоверно выше соответственно на 58,1 и 59,3% ( $p < 0,05$ ), чем у женщин после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии (табл. 3). После экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неоадьювантной химиотерапии процентное содержание клеточных элементов с признаками деструкции было достоверно выше в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентками после трахелэктомии без неоадьювантной терапии (см. табл. 3). Кроме того, только в группе больных после химиотерапии в клетках лимфоидных узелков без герминативных центров полностью отсутствовали митозы. Митотическая активность была достаточно высокой в обеих группах пациенток без неоадьювантной терапии, а также при введении в состав химиотерапии иммуномодулятора.

**Таблица 3. Клеточный состав лимфоидных узелков без центра размножения общих подвздошных ЛУ различных групп больных с РШМ (M±m)**

Показатель		Группы больных			
		Трахелэктомия без неоадьювантной терапии	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников без неоадьювантной химиотерапии	с неоадьювантной химиотерапией	сочетание химиотерапии и иммуномодулятора
Численная плотность	N <sub>A</sub>	1020,1±101,0	1032,2±107,1	1036,0±112,1	1050,1±212,1
Лимфоциты	%	87,52±2,03	86,82±2,34	84,42±1,75	82,10±8,49
	N <sub>A</sub>	893,01±93,10	895,02±83,70	874,02±92,61	852,01±84,90
Иммуно- и плазмобласты	%	2,73±0,70	3,03±0,82	1,27±0,47	1,50±0,71
	N <sub>A</sub>	27,91±7,70	30,8±8,18	13,11±4,64	16,51±10,60
Ретикулярные клетки	%	3,87±0,74	3,84±0,75	6,12±0,63*	6,50±2,12
	N <sub>A</sub>	39,31±7,73	39,62±8,73	62,32±10,11	70,51±36,11
Моноциты	%	0,33±0,62	0,42±0,58	0,64±0,81	0,51±0,71
	N <sub>A</sub>	3,41±6,51	4,44±6,57	6,82±8,59	6,11±8,49
Макрофаги	%	1,87±0,74	2,11±0,76	3,09±0,70	3,01±1,41
	N <sub>A</sub>	19,22±8,29	21,20±9,37	32,31±8,68	33,02±21,21
Эритроциты	%	-	-	1,55±0,52	1,51±0,71
	N <sub>A</sub>	-	-	15,80±5,04	16,51±10,60
Митозы	%	2,81±0,76	3,04±0,79	-	2,22±1,41
	N <sub>A</sub>	28,10±6,65	31,50±9,20	-	22,51±19,10
С признаками деструкции	%	0,87±0,74	0,88±0,63	3,09±0,70*	3,12±1,41
	N <sub>A</sub>	9,21±8,17	9,44±10,10	32,21±8,67	33,02±21,21

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с оперативными вмешательствами без неоадьювантной химиотерапии; N<sub>A</sub> – число клеток на 10<sup>5</sup> мкм<sup>2</sup> площади среза.

Эритроциты в лимфоидных узелках у больных после трахелэктомии или экстирпации матки по Вертгейму без неоадьювантной химиотерапии отсутствовали во всех наблюдениях. После химиотерапии эти клетки были найдены во всех подобных структурах всех ЛУ. При сочетании химиотерапии с введением иммуномодулятора эритроциты также присутствовали в цитограмме фолликулов.

**Структурные особенности герминативных центров общих подвздошных лимфатических узлов при разных методах лечения рака шейки матки.** В герминативных центрах лимфоидных узелков общих подвздошных ЛУ больных РШМ после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неoadъювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора процентное содержание лимфоцитов статистически значимо снижалось на 27,9 и 28,2% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с аналогичными показателями у пациенток без неoadъювантной терапии после трахелэктомии и после экстирпации (табл. 4).

**Таблица 4. Клеточный состав центров размножения общих подвздошных ЛУ различных групп больных с РШМ ( $M \pm m$ )**

Показатель		Группы больных			
		Трахелэктомия без неoadъювантной терапии	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников без неoadъювантной химиотерапии	с неoadъювантной химиотерапией	сочетание химиотерапии и иммуномодулятора
Численная плотность	$N_A$	587,1±83,4	592,0±70,2	483,2±78,6	550,1±212,0
Лимфоциты	%	45,91±2,93	46,12±3,49	43,21±4,09	33,10±4,24*
	$N_A$	270,22±47,50	272,11±40,20	207,01±33,91	186,02±93,3
Иммуно- и плазмобласты	%	34,71±2,79	35,22±2,67	23,41±3,36*	34,12±4,24
	$N_A$	203,21±23,90	207,12±28,41	114,21±26,51*	192,02±95,51
Плазмоциты	%	-	-	0,78±1,02	1,23±1,41
	$N_A$	-	-	3,78±4,91	7,01±9,91
Ретикулярные клетки	%	6,73±0,79	6,43±0,65	9,52±1,11	9,03±2,83
	$N_A$	39,71±8,61	37,82±4,91	46,12±10,20	46,51±3,54
Моноциты	%	1,73±0,79	1,68±0,75	4,06±0,83	3,52±2,12
	$N_A$	10,02±4,57	10,11±5,08	18,91±7,67	17,01±4,24
Макрофаги	%	5,21±0,86	5,32±0,75	10,31±0,68	6,52±2,95
	$N_A$	30,51±6,67	31,4±5,49	49,71±10,02	30,51±13,40
Нейтрофилы и эозинофилы	%	-	-	0,5±0,86	1,5±2,12
	$N_A$	-	-	2,56±4,38	10,5±14,8
Эритроциты	%	-	-	2,01±0,69	2,50±0,71
	$N_A$	-	-	9,52±3,05	14,51±9,19
Митозы	%	3,87±0,92	3,88±0,73	1,67±0,49*	3,51±0,71
	$N_A$	23,12±7,61	23,21±5,58	8,06±2,73*	18,52±3,04
С признаками деструкции	%	1,81±0,68	1,81±0,76	5,02±0,77*	5,51±2,12
	$N_A$	10,50±3,91	10,60±4,46	24,21±5,57	28,22±0,10*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с оперативными вмешательствами без неoadъювантной химиотерапии;  $N_A$  – число клеток на  $10^5$   $\mu\text{м}^2$  площади среза.

В гипертрофированных герминативных центрах лимфоидных фолликулов в ЛУ у пациенток без неoadъювантной химиотерапии регистрировалось много митозов, макрофагов, присутствовали также клетки с явлениями деструкции. В ЛУ пациенток, которым проводили неoadъювантную химиотерапию фолликулы выглядели «пустыми» за счет выявленной тенденции к уменьшению (на 18%) общего числа клеток и, в первую очередь, лимфоцитов.

Относительное количество иммуно- и плазмобластов после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии было статистически достоверно меньше на 32,5 и 33,5% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с пациентками без неoadъювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки. Абсолютное число незрелых клеточных элементов после экстирпации матки по Вертгейму на фоне неoadъювантной химиотерапии было также ниже на 43,8 и 44,8% ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток без неoadъювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки по Вертгейму

У больных после неoadъювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму выявлена тенденция к увеличению процентного содержания ретикулярных клеток в герминативных центрах ЛУ – соответственно на 41,4 и 48,0% по сравнению с пациентками без неoadъювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки. У пациенток после неoadъювантной химиотерапии ЛУ были в значительной степени склерозированы. Наиболее вероятно, что увеличение числа ретикулярных клеток отражает активность процессов склеротической трансформации.

После экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии выявлена тенденция к увеличению относительного числа моноцитов соответственно в 2,3 и 2,4 раза по сравнению с пациентками без неoadъювантной терапии в обеих группах. Процентное содержание макрофагов после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии было достоверно выше в 1,97 и 1,94 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с пациентками после трахелэктомии или после экстирпации без неoadъювантной терапии. Значительная гибель иммунокомпетентных клеток под действием цитостатических средств обуславливает усиление процессов элиминации погибших клеток и детрита из тканей. Возможно, что из-за этого в герминативных центрах увеличивается число макрофагов, которые мигрируют в данные зоны или дифференцируются на месте из моноцитов, содержание которых также возрастает.

Эритроциты в ЛУ выявлялись только у пациенток двух групп – после экстирпации матки по Вертгейму с неoadъювантной химиотерапией и при сочетании неoadъювантной химиотерапии с иммуномодулятором. При этом их процентное содержание существенно не различалось в обеих указанных группах.

Относительное количество фигур митозов у больных после неoadъювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму было меньше в 2,3; 2,3 ( $p < 0,05$ ) и 2,1 раза, соответственно, чем у женщин после трахелэктомии и после экстирпации без неoadъювантной терапии, а также после включения в схему химиотерапии иммуномодулятора (см. табл. 4). Численная плотность делящихся клеток после экстирпации матки после неoadъювантной химиотерапии была меньше в 2,9 и 2,3 ( $p < 0,05$ ) раза, соответственно, чем у пациенток после экстирпации матки без неoadъювантной терапии и после ее сочетания с иммуномодулятором.

После сочетанного применения химиотерапии и иммуномодулятора число делящихся клеток было достоверно выше, чем после только введения цитостатиков, и достоверно не отличалось от такового у пациенток без неoadъювантной терапии. По-видимому, в результате стимуляции иммуномодулятором пролиферативной активности оставшихся иммунокомпетентных клеток в центрах размножения сохранялся высокий уровень митотической активности. Следствием этого могло быть более быстрое восстановление клеточного состава этой зоны ЛУ, сохранение/восстановление количества плазматических клеток, уровня вырабатываемых ими иммуноглобулинов и, соответственно, возможное восстановление нарушенных цитостатиками защитных функций этих органов.

Процентное содержание клеток с признаками деструктивных изменений после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии было выше в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентками после трахелэктомии и после экстирпации без неoadъювантной терапии (см. табл. 4).

Абсолютное число нежизнеспособных клеточных элементов после неoadъювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки было выше в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), чем у пациенток без неoadъювантной терапии с последующей трахелэктомией. При этом значение данного показателя после экстирпации матки по Вертгейму после неoadъювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора было выше в 2,7 и 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации без неoadъювантной терапии.



**Соотношение клеток в просвете мозговых синусов общих подвздошных лимфатических узлов при разных методах лечения рака шейки матки.** В просвете мозговых синусов общих подвздошных ЛУ у больных после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки и после сочетания химиотерапии с иммуномодулятором с последующей экстирпацией матки по Вертгейму численная плотность всех клеток была выше соответственно в 2,1 и 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) относительно пациенток без неоадьювантной терапии (табл. 5). После химиотерапии происходит гибель клеток опухоли. Клеточный и тканевый детрит оказывается в регионарных ЛУ, в их синусной системе, куда мигрируют иммунокомпетентные клетки. По-видимому, в результате этого в просвете мозговых синусов возрастает число всех клеток.

**Таблица 5. Клеточный состав мозговых синусов общих подвздошных ЛУ различных групп больных с РШМ ( $M \pm m$ )**

Показатель		Группы больных			
		Трахелэктомия без неоадьювантной терапии	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников без неоадьювантной химиотерапии	с неоадьювантной химиотерапией	сочетание химиотерапии и иммуномодулятора
Численная плотность	$N_A$	300,2±75,6	268,3±69,0	628,1±95,8*	650,0±112,0*
Лимфоциты	%	36,90±3,20	36,31±2,75	4,83±2,79*	2,02±1,83*
	$N_A$	109,11±22,02	97,80±17,90	29,72±17,61*	16,10±12,60*
Иммуно- и плазмобласты	%	0,53±0,14	0,56±0,17	-	0,51±0,11
	$N_A$	1,67±0,41	1,28±0,67	-	2,5±1,54
Плазмоциты	%	21,10±1,68	21,13±1,73	33,11±1,45*	31,51±2,12*
	$N_A$	64,31±20,10	56,12±14,20	208,21±33,90*	207,01±80,61
Клетки Мотта	%	0,47±0,64	0,61±0,76	0,64±1,03	1,51±2,12
	$N_A$	1,33±1,91	1,48±1,85	2,39±4,95	7,51±10,60
Ретикулярные клетки	%	12,20±1,21	12,40±1,04	20,61±0,98*	21,50±2,12*
	$N_A$	35,81±8,60	33,61±10,21	129,22±19,40*	138,12±31,80*
Моноциты	%	1,73±0,46	1,48±0,51	0,88±0,60	0,51±0,71
	$N_A$	5,22±1,93	3,96±1,70	5,5±4,74	4,11±5,66
Макрофаги	%	16,71±1,16	17,12±1,27	20,41±1,33	21,52±2,12
	$N_A$	50,82±15,40	45,31±11,60	128,01±23,80*	142,02±59,41
Нейтрофилы	%	3,27±1,03	3,62±0,91	3,78±0,94	4,02±1,41
	$N_A$	10,32±5,30	9,81±4,03	23,71±7,05	24,51±0,71
Эозинофилы	%	0,93±0,79	0,88±0,83	0,94±0,87	2,20±2,83
	$N_A$	2,67±2,44	2,32±2,17	6,22±5,63	10,21±14,11
Тканевые базофилы	%	1,33±0,49	1,44±0,51	3,44±0,78	3,52±0,71
	$N_A$	3,93±1,62	3,84±1,72	21,81±6,79	23,51±12,10
Эритроциты	%	2,07±0,70	1,92±0,70	6,56±1,15*	6,51±2,12
	$N_A$	6,27±3,06	4,96±1,74	41,22±9,42*	44,52±27,60
С признаками деструкции	%	2,93±0,46	2,84±0,75	5,17±0,86	5,13±1,41
	$N_A$	8,67±2,13	7,76±3,15	32,31±6,60*	31,21±1,41*

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с оперативными вмешательствами без неоадьювантной химиотерапии;  $N_A$  – число клеток на  $10^5$   $\mu\text{м}^2$  площади среза. Митозы отсутствовали.

Процентное содержание лимфоцитов после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму было достоверно меньше в 7,6 и 7,5 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у женщин после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии (см. табл. 5). При этом после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора данный показатель был еще ниже – соответственно в 18,3 и 17,9 раза ( $p < 0,05$ ), чем у пациенток без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки (см. табл. 5).

Абсолютное число лимфоцитов после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму было ниже в 3,7 и 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией. После сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора и экстирпацией матки данный показатель был также меньше – соответственно в 6,8 и 6,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем у пациенток без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией.

Относительное количество плазмочитов после неоадьювантной химиотерапии и последующей экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников было статистически больше на 56,9 и 56,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с пациентками без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией. При этом после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора выявлена тенденция к увеличению данного показателя соответственно на 49,3 и 49,1% относительно пациенток после трахелэктомии или экстирпации матки без неоадьювантной терапии.

Число плазматических клеток в единице площади просвета синусов после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму было больше в 3,2 и 3,7 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией. После экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора выявлена тенденция к увеличению данного показателя в 3,2 и 3,7 раза, соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации матки без неоадьювантной терапии.

Плазматические клетки относятся к высокодифференцированным клеткам, в связи с чем они слабо подвержены влиянию цитостатиков. После химиотерапии уменьшается содержание митотически активных клеточных форм, плазмочиты при этом остаются относительно неповрежденными, поэтому их процентное содержание возрастает.

Процентное содержание ретикулярных клеток после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму было выше на 68,9 и 66,2% ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у женщин после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии. При этом после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора данный показатель был также выше на 76,2 и 73,4% ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки. Абсолютное число клеток стромы после экстирпации матки по Вертгейму на фоне неоадьювантной химиотерапии было выше в 3,6 и 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации матки без неоадьювантной терапии. После экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора данный показатель был также больше в 3,9 и 4,1 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем после трахелэктомии и после экстирпации матки без неоадьювантной терапии.

Выявлена тенденция к увеличению как процентного содержания (соответственно в 2,6 и 2,4 раза), так и абсолютного числа (соответственно в 5,5 и 5,7 раза) тканевых базофилов (тучных клеток) после неоадьювантной химиотерапии с последующей экстирпацией матки по Вертгейму относительно женщин после трахелэктомии или после экстирпации без неоадьювантной терапии. При этом после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора данный показатель был выше в 2,6 и 2,4 раза, соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии или экстирпации матки без неоадьювантной терапии.

Численная плотность эритроцитов после экстирпации матки после неоадьювантной химиотерапии была выше в 6,6 и 8,3 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, относительно

пациенток обеих групп без неоадьювантной химиотерапии. Следует отметить, что в некоторых случаях после химиотерапии и ее сочетания с иммуномодулятором просвет синусов был полностью заполнен форменными элементами крови.

Выявлена тенденция к увеличению процентного содержания клеток с явлениями деструкции в мозговых синусах ЛУ после экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной химиотерапии соответственно на 76,5 и 82% относительно женщин без неоадьювантной терапии с последующей трахелэктомией или экстирпацией матки. Содержание клеток с признаками деструктивных изменений в единице площади среза просвета мозговых синусов ЛУ после экстирпации матки по Вертгейму на фоне неоадьювантной химиотерапии было выше в 3,7 и 4,2 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации матки без неоадьювантной терапии. После экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после сочетания неоадьювантной химиотерапии с введением иммуномодулятора данный показатель был также выше в 3,6 и 4 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, чем у пациенток после трахелэктомии и после экстирпации без неоадьювантной терапии.

Можно заключить, что после химиотерапии в синусной системе остается ретикулярно-клеточный остов, где расположены плазматические клетки, заполненный эритроцитами, клеточным и тканевым детритом, инфильтрированным макрофагами.

Таким образом, на основании проведенного морфологического исследования установлено, что неоадьювантная химиотерапия у пациенток с РШМ вызывает значительную склеротическую трансформацию коркового и мозгового вещества общих подвздошных ЛУ. При этом уменьшается объемная плотность структур с высокой митотической активностью – лимфоидных узелков без центров размножения. Включение иммуномодулятора в схему химиотерапии не предупреждает и не снижает выраженность склеротической трансформации подвздошных ЛУ, но сопровождается восстановлением объемной плотности лимфоидных узелков без герминативных центров.

## ВЫВОДЫ

1. По данным патоморфологического исследования, в Новосибирской области преобладающим гистологическим вариантом рака шейки матки является плоскоклеточный неороговевающий рак (до 80% наблюдений), плоскоклеточный ороговевающий рак встречается реже (до 20% наблюдений), аденокарцинома и рак *in situ* представлены единичными случаями.

2. По данным клинико-морфологического анализа, поражения шейки матки при раке на поздних стадиях характеризуются экзофитно-язвенной и эндофитно-язвенной формами, контактным кровотечением из опухолей, растущих из цервикального канала, инфильтрацией и уплотнением параметрия, гипертрофией, отеком и метастатическим поражением лимфатических узлов.

3. Неоадьювантная химиотерапия препаратом платины при раке шейки матки приводит к выраженной склеротической трансформации коркового и мозгового вещества общих подвздошных лимфатических узлов: объем соединительной ткани возрастает в 3,8 – 12,9 раз, количество ретикулярных клеток увеличивается на 40 – 70%. При этом уменьшается, вплоть до полного исчезновения, объемная плотность лимфоидных узелков без центров размножения – структур с высокой митотической активностью.

4. После неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки препаратом платины в центрах размножения общих подвздошных лимфатических узлов достоверно снижается относительное и абсолютное содержание иммуно- и плазмобластов (соответственно на 33 и 44%), значительно уменьшается число митотически делящихся клеток (в 2,8 раза).

5. Неоадьювантная химиотерапия рака шейки матки препаратом платины обуславливает полное подавление митотической активности клеток в просвете мозговых синусов

общих подвздошных лимфатических узлов. Одновременно происходит достоверное увеличение количества ретикулярных клеток (в 3,6 – 3,8 раза), макрофагов (в 2,5 – 2,8 раза), эритроцитов (в 6,5 – 8,3 раза) и клеток с деструктивными изменениями (в 3,7 – 4,2 раза).

6. Динамика клеточного состава общих подвздошных лимфатических узлов при раке шейки матки отражает как гибель активных иммунокомпетентных клеток под действием цитостатика, так и процессы склерозирования. Включение иммуномодулятора в курс химиотерапии способствует восстановлению митотической активности клеток в лимфатических узлах, но не снижает выраженность их некробиотических изменений в результате применения цитостатика.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления степени опухолевой прогрессии при раке шейки матки важное значение имеют оценка форм опухолей (выявление экзофитно-язвенной и эндофитно-язвенной форм рака, опухолей, растущих из цервикального канала), патологических изменений параметрия (инфильтрация, уплотнения и болезненность) и лимфатических узлов (гипертрофия, отек, метастатическое поражение).

2. Структурно-функциональная реорганизация лимфатических узлов (выраженная склеротическая трансформация, подавление митотической активности и нарушения дифференцировки иммунокомпетентных клеток) после неoadьювантной химиотерапии обуславливают необходимость поиска методов для их быстрого восстановления без снижения противоопухолевого действия цитостатиков. Для этой цели возможно применение иммуномодулирующих препаратов, в частности Панавира.

3. Сочетание химиотерапии с иммуномодулятором способствует сохранению митотической активности оставшихся после цитостатического воздействия иммунокомпетентных клеток. Это позволяет повысить эффективность терапии опухолей, их метастазов, возможных инфекций при использовании более высоких доз цитостатиков и увеличения продолжительности химиотерапии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Кулиджанян А.П., Афанасьева Н.А., Майбородина В.И., Стрункин Д.Н., Зарубенков О.А., Черенкова М.М., Красильников С.Э., Сидоров С.В., Колотова Н.М., Фурсов С.А. Некоторые особенности лимфотока через подвздошные лимфатические узлы при раке эндометрия // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, № 3, Приложение. – С. 42-43.

2. Красильников С.Э., Майбородина В.И., Стрункин Д.Н., Зарубенков О.А., Черенкова М.М., Горлов Н.В., Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П., Афанасьева Н.А., Юкляева Н.В. Особенности возрастных изменений морфологии лимфатических узлов при онкологическом процессе в регионе лимфосбора // *Морфология*. – 2008. – Т. 133, № 3. – С. 58.

3. Сисакян В.Г., Красильников С.Э., Герасимов А.В., Тархов А.В., Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П., Майбородин И.В. Клинико-морфологические параллели состояния подвздошных лимфатических узлов у больных при раке тела матки // *Вестник Новосибирского государственного университета: Сер. биология, клиническая медицина*. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 12-17.

4. Кулиджанян А.П., Бабаянц Е.В., Мансурова А.С. Лимфатические узлы при раке шейки матки в условиях проведения неoadьювантной терапии // *Авиценна-2014: Материалы V Российской (итоговой) науч.-практ. конкурс-конф. студентов и молодых ученых: Т. 1*. – Новосибирск, 2014. – С. 332-333.

5. Бабаянц Е.В., Красильников С.Э., Кулиджанян А.П., Козяков А.Е., Майбородин И.В. Особенности поиска микрометастазов в лимфатических узлах // *Актуальные вопросы*

патологической анатомии: Всеросс. науч.-практ. конф. с междунаод. участием: – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2015. – С. 35-38.

6. Майбородин И.В., Красильников С.Э., Козяков А.Е., Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака // **Новости хирургии.** – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 339-347.

7. Бабаянц Е.В., Красильников С.Э., Кулиджанян А.П., Козяков А.Е., Майбородин И.В. Некоторые особенности расположения микрометастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 291-295.

8. Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П., Козяков А.Е., Красильников С.Э., Иванова А.В., Майбородин И.В. Морфологические изменения регионарных лимфатических узлов при комбинировании химиотерапии с иммунотерапией в лечении больных при раке шейки матки // **Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.** – 2019. – Т. 19 (1). – С. 3-6.

9. Кулиджанян А.П., Иванинский О.И., Пичигина А.К., Лушникова Е.Л., Красильников С.Э. Патоморфологические изменения подвздошных лимфатических узлов при раке шейки матки после комбинированной химио- и иммунотерапии // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. - № 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28919>. DOI 10.17513/spno.28919

Соискатель

А.П.Кулиджанян