

8. Сухотина Н.К. // Основы профилактического и лечебного действия автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек. – 3-я международ. науч.-практич. конференция, 1997 г.

9. Тушикова А.А. Подмаренкова Л.Ф. Автономная электростимуляция кишечника у больных с нарушением функции толстой кишки. // Материалы клинических исследований, 1996 г.

10. Dubus A. (1911) Цитир. по А.А. Вишневному с соавт. (1978).

11. Katona P. et al. Erfahrungen mit der Anwendung von Quadrangulärstrom bei der direkten Elektrotherapie des dynamischen Ileus und der akuten postoperativen Darmparese // Wien. Klin. Wschr. – 1958.

УДК 616-018; 616-009/2

ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ВИЗУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПО ИЗОБРАЖЕНИЯМ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Б.Б. БАНТЫШ*

Человек получает с помощью зрения 90% информации. Не удивительно, что использование новых технологий затрагивает в первую очередь средства сбора и обработки визуальной информации. Существует два направления работы с компьютером по обработке зрительной информации: интерактивный режим работы и автоматический. В интерактивном режиме компьютерные программы преобразуют изображение в соответствии с желанием человека, что позволяет ему лучше увидеть особенности изображения, выделить нужные элементы. Автоматический режим подразумевает автономную работу компьютера по сбору информации и ее анализу. Однако нет способов полностью автоматизировать процесс анализа. При быстройдействии компьютеров и их огромной памяти не удастся заставить их делать то, что человек (специалист) может сделать буквально одним взглядом. Получается, что проводить качественный и количественный анализ изображений даже с помощью замечательных программ может только специалист очень высокой квалификации, имеющий большие знания в данной конкретной области и большой практический опыт. Сделана попытка анализа изображения по гистологическим препаратам с очень сложной патологией эндометрия.

Цель исследования – анализ количественных характеристик эпителиально-стромальных соотношений в эндометрии в норме, при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия. В основу положено выделение визуально-значимых факторов в структуре изучаемой ткани, на основании которого ставится морфологический диагноз. Эндометрий – гормонально-чувствительная ткань, имеющая способность динамично реагировать на изменения гомеостаза – от гиперплазии до атрофии. Часто эти состояния сменяют друг друга и являются звеньями одной цепи нарушений репродуктивной системы.

Железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ) – это патологическое состояние эндометрия, в основе которого лежат изменения эпителиально-стромальных взаимоотношений с утратой координации между эпителиальным и стромальным компонентами, обусловленной нарушением действия стероидов на субклеточном уровне. Этим изменениям способствует либо высокая концентрация эстрогенных гормонов, либо их низкий уровень в условиях длительно непрекращающегося воздействия, а также вследствие избыточной эндогенной (ановуляция, ожирение) или экзогенной эстрогенной стимуляции. Имеют значение также индивидуальные реактивные свойства эндометрия [2–4]. Под «реактивными свойствами эндометрия» понимается равновесие либо нарушение равновесия между процессами пролиферации и апоптоза, что является ключевым моментом в развитии ЖГЭ [7]. Патология подразделена по предложению ВОЗ и Международного Общества гинекологов-патоморфологов на две категории по наличию или отсутствию клеточной атипии: гиперплазия эндометрия и атипичная гиперплазия эндометрия. В каждой категории имеется деление на простую и сложную гиперплазии в зависимости от выраженности нарушений строения ткани.

ЖГЭ страдают до 50% женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. ЖГЭ при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки, которые занимают 4-е место среди форм злокачественных новообразований у женщин [4]. Более чем у половины больных с различными формами ЖГЭ (56,3% – с простой ЖГЭ и 67,2% – со сложной ЖГЭ) процесс носит рецидивирующий характер [11].

Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой ЖГЭ отмечено в 20–30% случаев [5].

Нарушения репродуктивной функции при ЖГЭ проявляется первичным или вторичным бесплодием (88,6% при простой ЖГЭ и в 94,4% – у больных со сложной ЖГЭ) и невынашиванием беременности – 22,6% и 31,5% соответственно форме ЖГЭ.

С целью ранней диагностики и поиска более эффективных методов лечения пролиферативных процессов эндометрия в клинической практике все большее внимание уделяется использованию ряда дополнительных методов исследования: цитогенетических, морфометрических, цитоморфологических, морфофункциональных, радиоавтографических и иммуногистохимических [1, 6, 11]. В настоящее время существует точка зрения, согласно которой эндометриальную железу, окружающую ее строму и прилежащие кровеносные сосуды, следует рассматривать в качестве структурной единицы эндометрия, представляющей собой многоклеточную систему, жизнедеятельность которой обеспечивается межклеточным взаимодействием в условиях влияния стероидных гормонов и паракринных факторов. Функциональное состояние эпителиальных клеток маточных желез и клеточных элементов стромы эндометрия на протяжении менструального цикла характеризуется гетерогенностью. Функциональная гетерогенность многочисленных клеточных элементов, составляющих эту единицу, является основой для поддержания гомеостаза и гомеокинеза на протяжении менструального цикла. Не вызывает сомнения, что изменение эпителиально-стромальных соотношений в структурной единице эндометрия является объективным отражением функционального состояния эндометрия, т.к. любое изменение одного из компонентов ткани (стромального и/или эпителиального) взаимосвязано. При патологических состояниях, таких как ЖГЭ, в основе которых лежит активация пролиферативных процессов. Эпителиально-стромальные соотношения меняются, что и является дифференциально-диагностическим признаком. Исследования с использованием метода медицинской морфометрии проведены в образцах эндометрия женщин при нормальном менструальном цикле. В норме относительный объем стромы в фазе пролиферации, согласно морфометрическим характеристикам, составляет 76% против 24% объема желез. В фазу секреции стромально-железистое соотношение изменяется и составляет 71 к 29 в раннюю, 65 к 35 – в среднюю и 75 к 25 – в позднюю стадии [1].

Относительно ЖГЭ, рака эндометрия в литературе аналогичные исследования освещены слабо, характеризуют субъективную оценку исследователей. Но очевидно, что пролиферативный эндометрий с иногда встречающимися расширенными железами не представляет собой гиперпластический процесс и отличается от гиперплазии именно сохранением железисто-стромального соотношением [11]. При ЖГЭ возможны три варианта дисгормональной пролиферации эндометрия. Наиболее часто наблюдаются структуры, характеризующиеся пролиферацией в равной степени желез и стромы (65%); структуры с преобладанием пролиферации стромы (25%); структуры с преобладанием пролиферации желез (10%) [9]. Однако эти данные приблизительны.

Материал. Исследование проведено на базе патологоанатомического отделения ГУЗ ТО «Тульская областная больница». Материалом для исследования служили соскобы из полости матки пациенток из гинекологического отделения ГУЗ ТО «ТОБ» и Московской городской клинической больницы №7. В качестве образцов выбраны гистологические препараты с установленными диагнозами простой формы железистой гиперплазии эндометрия: простая железистая гиперплазия (ПЖГ), железисто-кистозная гиперплазия (ЖКГ), атипичная железистая гиперплазия (АЖГ). В качестве контроля использованы гистологические образцы эндометрия от погибших женщин из Тульского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, а так же пациенток, оперированных по поводу миомы матки в ГУЗ ТО «ТОБ» без установленного гистологического диагноза ЖГЭ, а так же соскобы из

* ГУЗ ТО «Тульская областная больница»

полости матки пациенток с установленным гистологическим диагнозом аденокарциномы эндометрия (АЭ).

Гистологический материал разделён на следующие группы: ЖКГ эндометрия, ПЖГ эндометрия, АЖГ эндометрия, контроль. В контрольной группе выделены две подгруппы: АЭ, нормальный эндометрий. Каждый из гистологических препаратов исследуемых групп окрашен гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона, тулоидиновым синим. Срезы из контрольной группы окрашены гематоксилином и эозином.

Проводилась микрофото съемка гистологических препаратов на микроскопе «Olympus» с использованием аналоговой камеры фирмы «Panasonic» и визуализацией изображения. В качестве инструмента анализа изображения использовалась технология knowledge discovery in databases (база данных новых исследований, KDD), позволяет выделить узкую группу показателей, от которых зависит интересующая исследователя характеристика, и представить закономерность в аналитической форме.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что средняя площадь просвета желёз в образцах эндометрия от пациенток с ПЖГ, АЖГ и АЭ практически одинакова и составляет 11,52%, 13,7%, 11,74% соответственно. В то же время площадь просвета желёз при ЖКГ значительно больше и составляет 17,07%. В группе с образцами нормального эндометрия площадь просвета желёз наименьшая и составляет 11,23%, при ЖКГ – 17,07; ПЖГ – 11,52; АЖГ – 13,70; АЭ – 11,74.

Площадь эпителиальной выстилки желёз в препаратах от пациенток с ПЖГ и ЖКГ почти не отличается и составляет 12,35% и 12,0% соответственно. Данный показатель возрастает более чем в два раза у пациенток с АЖГ (28,87%). В препаратах от больных с АЭ площадь эпителиальной выстилки ещё больше и равна в среднем 34,55%. Средняя площадь эпителия в образцах с нормальным эндометрием занимает промежуточное положение между группой с ПЖГ и ЖКГ и предраковым состоянием эндометрия, каким является АЖГ. Средний показатель нормального эндометрия равен 15,86%. Наименьшую площадь по отношению к строме занимают железы при ПЖГ – 23,62%. В препаратах с нормальным эндометрием и при ЖКГ этот показатель – 27,09% и 29,42%. В образцах с АЖГ площадь желёз значительно возрастает и составляет уже 42,57%. У больных с АЭ железы и строма занимают примерно равные площади с небольшим преобладанием площади желёз – 51,32%. При сравнении стереометрических индексов (табл.), видно, что имеется тенденция к преобладанию показателей АЖГ и АЭ над ПЖГ, ЖКГ и нормального эндометрия. Причём индекс АЭ всегда выше АЖГ, а индексы ПЖГ, ЖКГ и нормального эндометрия отличаются незначительно.

Таблица

Стереометрические индексы

	ЖСИ	ЭСИ	ЭПЖ
АЭ	1,05	0,53	2,94
АЖГ	0,74	0,41	2,11
ПЖГ	0,31	0,14	1,04
ЖКГ	0,42	0,14	0,72
Нормальный эпителий	0,37	0,19	1,41

В самом термине «ЖГЭ» заложено понятие преобладание железистого (эпителиального) компонента ткани эндометрия над стромальным. Избыточный рост желёз является следствием усиленной пролиферации железистого эпителия эндометрия. Это положение подтверждается иммуногистохимическими методами относительно типичной АЖГ и АЭ [13]. Результаты исследований относительно степени пролиферации эпителия при различных формах ЖГЭ противоречивы. В ряде работ с использованием тех же иммуногистохимических методов не выявлено различий между ПЖГ и ЖКГ [11, 14]. Установленная гетерогенность экспрессии маркёров пролиферации между ПЖГ и ЖКГ, которая сопоставима с экспрессией аналогичных маркёров при атрофичном эндометрии, позволила говорить о низкой пролиферативной активности клеток эндометрия при данной патологии [11].

В последнее время появились данные об участии в развитии ЖГЭ факторов апоптоза – онкогенов P-53 и Bcl-2, вызывающих снижение способности клеток к апоптозу. В результате уменьшаются деградации ДНК, и, как следствие, увеличивается часть пролиферирующих клеток эндометрия [12]. В проведённом

исследовании с использованием технологии KDD полученные результаты согласуются с данными литературы. Параметры нормального эндометрия (табл.) соотносятся с аналогичными стереометрическими характеристиками типичных гистологических препаратов, исследованных морфометрическими методами с использованием окулярной вставки Автандилова [1]. О возрастающей пролиферативной активности, по данным исследования, свидетельствует прогрессивное нарастание доли эпителиального компонента в образцах эндометрия от ПЖГ и ЖКГ к АЖГ и АЭ.

Превышение стереометрических индексов: эпителиально-стромального (ЭСИ) и эпителий-просвет желёз (ЭПЖ) нормального эндометрия над аналогичными индексами при ПЖГ и ЖКГ говорит о высокой пролиферативной активности в нормальном эндометрии, что и подтверждено иммуногистохимическими методами. Промежуточное положение железисто-стромального индекса (ЖСИ) нормального эндометрия между значениями ЖСИ при ПЖГ и ЖКГ связано с тем, что исследованы образцы эндометрия, в фазе пролиферации и в фазе секреции. Равные ЭСИ и близкие по значению ЖСИ при ПЖГ и ЖКГ позволяют говорить об отсутствии явных различий между процессами.

Выводы. Патогенез ЖГЭ характеризуется сложным взаимодействием факторов, воздействующих как на пролиферацию, так и на апоптоз клеток эпителия и стромы эндометрия. Дисбаланс между пролиферацией и апоптозом является важным фактором в развитии этой формы патологии эндометрия. Накапливаются данные, позволяющие предположить наличие при простых формах ЖГЭ ингибирования обоих процессов. Полученные результаты показывают, что применённый метод анализа изображения объективно отражает происходящие морфологические изменения в эндометрии в норме и при очень сложной, не до конца изученной патологии, какой является ЖГЭ. Объективность использованной технологии KDD подтверждают итоги работ с использованием достижений молекулярной биологии. Отличающиеся в разы ЭСИ и ЖСИ, АЖГ от ПЖГ – являются важнейшими дифференциально-диагностическими признаками, поскольку постановка диагноза АЖГ очень сложна на практике. Определённые экспрессии маркёров пролиферации и апоптоза в эндометрии являются наиболее достоверными критериями в сложной дифференциальной диагностике между различными видами ЖГЭ и рака, как патологических состояний, в основе которых лежит активация пролиферативных процессов. Наряду с иммуногистохимическими методами в изучении патологии эндометрия представляется перспективным использование метода по выявлению и компьютерному анализу информативных визуальных факторов изображения гистологических препаратов. Дальнейшее изучение эпителиально-стромальных взаимоотношений в норме и при ЖГЭ эндометрия позволит представить новые перспективы для совершенствования диагностики и патогенетической терапии.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М. Медицина. – 1990.
2. Алексеева М. и др. // Акуш-во и гинек. – 1988. – №4. – С. 69.
3. Бохман Я.В. и др. Функциональная онкология. – М., 1992.
4. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М. – 1997. – С. 684–710.
5. Гаспарян Н.Д. и др. // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2004. – Т.4, №1. – С.27–30.
6. Программированная клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. – СПб: Наука, 1996. – С. 77.
7. Сухих Г.Т. и др. // Акуш-во и гинек. – 2005. – №5. – С. 25.
8. Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. // Акуш-во и гинек. – 1987. – №9. – С. 55–56.
9. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб: Сотис. – 1994. – С.144–168.
10. Agorastos T. et al. // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol 65. – P. 102–114.
11. Ambros R.A. // Int J Gyn Path. – 2000. – Vol. 19. – P. 206.
12. Amezcua C.A. et al. // Gyn Oncol. – 2000. – Vol. 79. – P 169.
13. Cinel L. et al. // Pathol. Int. – 2002.
14. Ito K. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1993. – Vol.3. – P.122–127.
15. Jones R.K. et al. // Biol Reprod. – 1998. – Vol. 58. – P. 995.
16. Kokawa K. et al. // J Clin Endocr. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 4144–4147.
17. Konno R. et al. // Mol Hum Reprod. – 2000. – Vol. 6, № 6. – P. 529–534.
18. Pecci A. et al. // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 11791.

INFLUENCE OF INFORMATION VISUAL FACTORS OF PICTURES OF
HYSTOLOGIC PREPARATIONS AT FERRUM HYPERPLASIA OF
ENDOMETRIUM

B.B. BANTUSH

Summary

The determination of marker's expressiveness of proliferation and of apoptosis in endometri by means of reliable criterions at complex differential diagnosis of various states of ferrum hyperplasia of endometrium and of cancer, as pathological processes on basis of activation of proliferation, is actual method.

Key words: ferrum hyperplasia of endometrium

УДК 616.5; 612.79

НЕЙРОСОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
КОЖИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА ГАЗОРАЗЯДНОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ

В.А. БУЙЛИН, С.Ю. ПОДТАЕВ, В.М. ЖАРКОВ*

Введение. Разнообразие показателей, характеризующих состояние организма человека, и необходимость одномоментной фиксации их значений требует включения в диагностическую программу разных по природе и продолжительности процедур и приемов исследования, сочетание которых не всегда возможно [1]. Поэтому наиболее привлекательными являются комплексные неинвазивные методы диагностики, дающие максимально полную информацию о состоянии организма за минимальное время обследования. Перспективным, с этой точки зрения, является метод газоразрядной визуализации (ГРВ) изображений, который позволяет получать количественную информацию об уровне «энергетического гомеостаза» всего организма и его отдельных функциональных систем [2]. Аппаратно-программный комплекс для ГРВ-биоэлектрографии разработан в Государственном университете информационных технологий, механики и оптики (г. Санкт-Петербург) и сертифицирован Минздравом РФ в качестве прибора медицинской техники. Суть метода ГРВ заключается в фиксации изображения коронного разряда, возникающего при помещении пальцев рук человека в высоковольтное (3–20 кВ) импульсное электрическое поле, и изучение геометрических и яркостных характеристик этого изображения. Предполагается, что эти характеристики отображают состояние органов и систем человека. Разработаны методики оценки состояния органов («секторная диагностика») и всего организма («энтропийно-синергетический подход») [3, 15]. Первые наблюдения коронного разряда вокруг частей тела человека были описаны еще в 18 веке. Это красивое явление неоднократно пытались использовать в диагностических целях. Существуют различные подходы к решению этой задачи [4, 5]. Мы использовали метод ГРВ для оценки эффективности воздействия на организм человека физиотерапевтических факторов. В процессе работы был определен ряд ограничений на применение этого метода. Настоящая работа обобщает эти ограничения и их причины, которые связаны с эффектами электростимуляции терминальных участков нервных волокон кожи по механизму аксон-рефлекса во время воздействия поля и появлением вазодилатации после его выключения.

Ответные физиологические реакции организма при воздействии импульсного высоковольтного поля в медицине известны уже давно: впервые переменный ток высокого напряжения и высокой частоты для лечебного применения был предложен в 1892 г. французским физиологом d'Arsonval. Этому методу было дано название «дарсонвализация», а применяемым током – «токи d'Арсонваля». Во время местной дарсонвализации (а именно она возникает в процессе использования прибора для ГРВ-биоэлектрографии) происходит кратковременный спазм кожных сосудов по механизму аксон-рефлекса, а после выключения электрического поля – их долговременное расширение. При увеличении напряжения поля афферентная импульсация от нервных проводников поступает в задние рога спинного мозга и приводит к рефлекторным реакциям внутренних органов и тка-

ней, связанных с этим сегментом [6]. Второе принципиальное ограничение возможностей метода ГРВ-биоэлектрографии связано с тем, что используемая физическая система, в которой возникает газовый разряд, является стохастической, т.е. характеристики коронного разряда (геометрия и яркость), зависящие от напряжения и тока, являются случайными величинами. Для корректного описания таких «зашумленных» систем необходимо использовать математические методы хаотической динамики.

Методика экспериментов. В качестве аппаратной части использовалась серийная ГРВ-камера, позволяющая передавать изображение коронного разряда в стандартном телевизионном формате в USB-порт компьютера. Для записи и покадровой обработки видеоизображений использовались программы, работающие в среде Windows: AVerTV и Virtual DubMod, для расчета геометрических характеристик коронного разряда – программа ГРВ-процессор, поставляемая вместе с ГРВ-камерой.

Последовательность событий, которые возникают при фиксации изображения коронного разряда в ГРВ-камере, выглядит следующим образом. После помещения исследуемого объекта на диэлектрическую кварцевую пластину с прозрачным токопроводящим покрытием, которая находится над оптической системой ПЗС-камеры, на электрод подаются высоковольтные импульсы длительностью 10 мкс с частотой 1 кГц. При достаточно высоких напряжениях электрического поля, благодаря наличию фоновых или эмиттированных объектом частиц, вдоль поверхности диэлектрической пластины развивается скользящий коронный разряд и возникает свечение, вызванное рекомбинацией ионов газа (свечение рекомбинации) [7–8]. При получении каждого кадра на стержень было подано примерно тридцать импульсов, которые и сформировали изображение (после обработки в пакете Virtual DubMod). Время между последовательными фиксациями коронного разряда определяется быстродействием серийной телевизионной ПЗС-камеры и составляет примерно 30 мс.

Программа ГРВ-процессор позволяет вычислять геометрические и яркостные характеристики свечения, в частности – коэффициент формы K_f , который определяется как отношение квадрата длины периметра изображения к его площади. Коэффициент формы – это безразмерная величина, минимальная для окружности и растущая при усложнении формы фигуры. При постоянстве параметров устройства для визуализации, вид ГРВ-грамм определяется характером распределения электрического поля над поверхностью объекта. В случае изотропного объекта постоянной толщины электрическое поле будет однородным по всей площади зазора, что ведет к равномерной засветке носителя изображения. Наличие на поверхности или в объеме неоднородности ведет к искажению электрического поля, что сказывается на виде изображения, усложняет его геометрию и, следовательно, увеличивает коэффициент формы [9, 15].

Если построить зависимость K_f от времени для металлического стержня, мы получим картину, показанную на рис. 1, где показано 350 последовательных значений K_f , полученных при видеосъемке в течение 10 с. График построен после покадровой разбивки видеофрагмента и расчета K_f для каждого кадра.

Если мы помещаем в электрическое поле объект с постоянными характеристиками (например, металлический стержень) и проводим последовательную фиксацию изображения коронного разряда, то геометрические характеристики изображения будут изменяться случайным образом. Статистика распределения этих величин не подчиняется закону Гаусса, а является более сложной. В этом случае мы имеем дело с так называемым динамическим хаосом, для которого характерно сложное и плохо предсказуемое поведение во времени. Если при анализе «привычного» распределения случайных величин (распределения Гаусса) можно пренебречь большими отклонениями от средних значений, лежащих на быстро убывающем «хвосте», то здесь мы этого сделать не можем. Подобные распределения называются распределениями с тяжелыми хвостами (*heavy tails* или *fat tails*). Это степенные распределения, хвост которого нельзя «отрезать», т.е. нельзя пренебречь значительными, но редкими событиями. В этом случае выборочные средние неустойчивы и малоинформативны из-за неприменимости закона больших чисел.

Для подтверждения существования стохастических колебаний в рассматриваемой системе, мы провели исследование статистики временных рядов, один из которых показан на рис.2. Использовалось распределение, предложенное Г. Каниадакисом [10], которое в одном предельном случае (при малых x) дает

* Государственный университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург